UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946 — N° 95

THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE DE LA MÉNINGITE AIGUË A PNEUMOCOQUES

(Résultats obtenus à Bordeaux
au Centre régional de traitement par la Pénicilline)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 10 Mai 1946

PAR

Roger-Mary JARRY

DIPLÔMÉ DE MÉDECINE DU TRAVAIL
DIPLÔMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES MÉDICALES D'ÉDUCATION PHYSIQUE
Né à Champniers (Charente), le 17 Septembre 1914

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président*
CREYX, professeur.....
DE GRAILLY, professeur..... *Juges*
DESPONS, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1946

JARRY (Roger-Mary)

Thérapeutique actuelle de la méningite aiguë à pneumocoques (résultats obtenus à Bordeaux, au Centre régional de traitement par la Pénicilline). — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 88 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 95.)

JARRY (Roger-Mary)

Thérapeutique actuelle de la méningite aiguë à pneumocoques (résultats obtenus à Bordeaux, au Centre régional de traitement par la Pénicilline). — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 88 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 95.)

JARRY (Roger-Mary)

Thérapeutique actuelle de la méningite aiguë à pneumocoques (résultats obtenus à Bordeaux, au Centre régional de traitement par la Pénicilline). — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 88 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 95.)

JARRY (Roger-Mary)

Thérapeutique actuelle de la méningite aiguë à pneumocoques (résultats obtenus à Bordeaux, au Centre régional de traitement par la Pénicilline). — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1946. In-8°, 88 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 95.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946 – N° 95

THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE DE LA MÉNINGITE AIGUË A PNEUMOCOQUES

(Résultats obtenus à Bordeaux
au Centre régional de traitement par la Pénicilline)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 10 Mai 1946

PAR

Roger-Mary JARRY

DIPLÔMÉ DE MÉDECINE DU TRAVAIL
DIPLÔMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES MÉDICALES D'ÉDUCATION PHYSIQUE

Né à Champniers (Charente), le 17 Septembre 1914

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président*
CREYX, professeur.....
DE GRAILLY, professeur..... *Juges*
DESPONS, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — **ASSESSEUR** : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	N...
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	N...
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. PERRENS (Maladies mentales),
CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	N...
Médecine générale	PIECHAUD
	N...
	N...
	BROUSTET
	N...
	SARIC
	DUBARRY
Chirurgie générale	N... / MASSÉ

	MM
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / N...
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	N...

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU

	MM.
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	TAYEAU
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR / CHAVANNAZ
Electro-radiologie	CAILLON

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

Dont la perte cruelle m'a privé prématurément d'un soutien si affectueux.
Leur souvenir fidèle restera pour moi un exemple de travail et de dévouement.

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance infinie pour les sacrifices et la grande bonté qu'elle n'a cessé de me prodiguer.

A MA FEMME

Dont la tendre sollicitude et le profond amour m'ont été un si précieux encouragement, au cours de la période difficile de mes dernières années d'études et des durs moments de séparation.
Qu'elle soit avec moi, en ce jour de joie.

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

AU DOCTEUR RENÉ DUCHÊNE

MÉDECIN DIRECTEUR DE L'HÔPITAL PSYCHIATRIQUE DE HOERDT

Mon cher Maître,

Votre grand cœur, votre esprit de sacrifice et votre amour de la justice ne cesseront d'être un exemple pour votre ancien interne des durs moments de 1943-1944.

Veuillez accepter le témoignage de notre attachement respectueux et indéfectible.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESPONS

OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Nous n'oublierons pas les solides leçons dont nous avons bénéficié, durant nos fonctions d'externe, dans votre Service.
Nous vous en remercions respectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTICANCÉREUX)

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES

En faible témoignage de notre reconnaissance pour la grande bienveillance avec laquelle vous nous avez toujours prodigué vos conseils éclairés.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET CLIMATOLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Votre dynamisme admirable et le charme de votre brillant enseignement nous ont rendu, bien souvent, notre tâche agréable et aisée.
Veuillez être assuré de notre profonde gratitude.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUPÉRIÉ

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Vous avez bien voulu nous accueillir dans votre service à notre retour à la vie civile et vous nous avez donné le sujet de cette thèse.

Vous nous faites, aujourd'hui, l'honneur de présider ce modeste travail.

Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.

THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE DE LA MÉNINGITE AIGUË A PNEUMOCOQUES

(Résultats obtenus à Bordeaux
au Centre régional de traitement par la Pénicilline)

INTRODUCTION

Il suffit de consulter la littérature médicale de ces dernières années pour se rendre compte de la gravité des méningites cérébro-spinales à pneumocoques. Le nombre important de publications au sujet de cette affection nous montre les cas à évolution favorable comme un succès plutôt exceptionnel des thérapeutiques les plus modernes jusqu'à l'avènement de la dernière née : la Pénicilline.

En effet, la sulfamidothérapie n'a pas donné, de loin, vis-à-vis du pneumocoque localisé aux méninges, les mêmes résultats qui ont révolutionné le pronostic des méningites cérébro-spinales à méningocoques, voire même de celles à streptocoques la plupart du temps sensibles à cette thérapeutique.

Il est donc tout à fait naturel qu'on se tourne vers la Pénicilline dont on espère tant, pour combattre une maladie qui n'est pas une rareté clinique et qui possède un pronostic aussi grave.

Nous nous bornerons, dans ce travail, à exposer tous les cas, heureux et malheureux, de méningites cérébro-spinales à pneumocoques qui ont passé jusqu'à ce jour au Centre

régional de traitement par la Pénicilline rattaché au Service de Clinique médicale de M. le Professeur Dupérié, salles 7 et 16 à l'Hôpital Saint-André, à Bordeaux, depuis la création de ce Centre, soit pendant une période d'un an environ.

Après un rappel clinique et un résumé des différentes thérapeutiques employées pour lutter contre cette maladie, nous tenterons de discuter les résultats obtenus et nous nous efforcerons de fixer la conduite actuelle du traitement de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques avec la Pénicilline. Enfin, nous essaierons de tirer les conséquences qui découlent de l'application du nouveau produit dans ce domaine.

Peut-être nos modestes conclusions contribueront-elles un jour, associées aux résultats obtenus dans les autres centres de pénicillinothérapie, à fixer les modalités de lutte les plus efficaces contre cette implacable maladie. C'est là notre seul désir.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

MÉNINGITES A PNEUMOCOQUES APPAREMMENT PRIMITIVES

Observation I

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Pénicilline. Guérison.

Pendant une dizaine de jours, le malade est atteint de céphalée progressive avec fièvre et constipation. Il ne présente pas de vomissements.

Il est traité trois jours aux sulfamides, sans résultat.

Peu à peu, s'installe de la raideur de la nuque et du rachis, une somnolence croissante qui aboutira à un état subcomateux.

On pratique alors une ponction lombaire qui ramène un liquide louche avec quelques flocons blanchâtres. La numération à la cellule de Nageotte donne 324 éléments au millimètre cube. On note une nette réaction leucocytaire à polynucléaires altérés et la présence de diplocoques Gram positif, parfois encapsulés, du type pneumocoque.

L'examen chimique du liquide céphalo-rachidien donne par litre : albumine, 0,48 g.; chlorures, 7 g.; glucose, 0,15 g.

Le malade est envoyé salle 16, à l'Hôpital Saint-André, où il

arrive le 6 avril 1946, sub-comateux, en opistotonos, avec une raideur du rachis et un Kernig très nets.

Les bruits du cœur sont assourdis.

La température est à 37°5.

La ponction lombaire est impossible.

Par voie sous-occipitale, on retire 10 cm^3 de liquide céphalo-rachidien clair, non hypertendu et on injecte 10.000 u. O. de Pénicilline par le trocart.

On institue un traitement général à la dose de 20.000 u. O., dans le muscle, toutes les trois heures.

Le 7 avril 1946, on note une grosse amélioration générale. Le malade est apyrétique.

Le 8 avril 1946, le mieux persiste mais on constate toujours de la raideur de la nuque.

Le liquide céphalo-rachidien contient 1,8 éléments au millimètre cube, de très rares polynucléés. On ne trouve pas de germes.

Le 11 avril 1946, la nuque est souple, la température reste normale.

Le 15 avril 1946, la dose de Pénicilline par voie intramusculaire est abaissée à 10.000 u. O. toutes les trois heures.

Le 18 avril 1946, on cesse tout traitement.

Le 19 avril 1946, le patient sort du service en bonne santé.

Il a reçu, en douze jours, 1.610.000 u. O. de Pénicilline dont 10.000 u. O. intrarachidiennes et 1.600.000 u. O. dans le muscle.

Dans ce cas heureux, la guérison complète a été obtenue avec un traitement pénicilliné pur. Une seule injection sous-occipitale a suffi à rendre le liquide céphalo-rachidien définitivement amicrobien.

Observation II

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques.
Rechutes. Pénicilline. Guérison.

Enfant B... (Martine), trois ans.

Enfant atteinte d'un coryza banal avec fatigue générale et perte de l'appétit.

Dans la soirée du 18 octobre 1945, on remarque que la petite malade paraît fatiguée. Elle accuse de la céphalée. Elle est constipée et présente quelques vomissements faciles. Sa température est à 39°3.

Le 19 octobre 1945, elle conserve le même état général, avec une température à 38°6.

Le médecin appelé la trouve en opistotonos avec raideur de la nuque.

On pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien hypertendu, opalin, contenant des pneumocoques à l'examen.

On institue un traitement sulfamidé et, le lendemain, l'enfant est hospitalisée salle 7.

Le 20 octobre 1945, à son entrée dans le service, on la trouve somnolente, toujours en opistotonos avec Kernig et raie méningitique, présentant une température à 39°4 et un pouls à 140.

La constipation persiste, la langue est sabburale, l'abdomen ballonné avec gargouillements dans la fosse iliaque droite.

La ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien hypertendu, purulent, avec nombreux polynucléaires et quelques diplocoques Gram positif du type pneumocoque.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline dans le rachis et institue un traitement général à raison de 10.000 u. O. toutes les trois heures, du même médicament, par voie intramusculaire.

Le 21 octobre 1945, l'état de la malade est stationnaire.

A la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien ne coule pas spontanément.

On continue le même traitement que la veille.

Le 22 octobre 1945, malgré que la température reste au-

dessus de 39°, l'état général s'améliore. Le Kernig a disparu mais la raideur de la nuque persiste.

Une ponction lombaire ne ramène pas de liquide céphalo-rachidien.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline et 3 g. de sulfamide, le tout par voie intramusculaire.

Le 23 octobre 1945, la température est à 38°, l'état général est bon.

La ponction lombaire ne donne que quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien par aspiration.

5.000 u. O. de Pénicilline diluées dans 4 cm³ de Néo-coccyl sont injectées par le trocart.

Le 24 octobre 1945, la température reste stationnaire, la raideur de la nuque a disparu.

On administre 80.000 u. O. de Pénicilline par voie intramusculaire.

Le 26 octobre 1945, l'amélioration persiste, la température oscille entre 37 et 38°.

Le 27 octobre 1945, dans la soirée, la température monte à 39°3, l'enfant, couchée en chien de fusil, accuse de la céphalée, de l'otalgie.

Le 28 octobre 1945, les vomisements reprennent, on trouve de la raideur de la nuque et le signe de Kernig. Le soir, la température est à 40° et le pouls à 150.

La ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien louche présentant, à l'examen, de nombreux polynucléaires et quelques diplocoques intra et extracellulaires du type pneumocoque.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline par voie intrarachidienne et 10.000 u. O. du même produit toutes les trois heures avec 3 g. par jour de sulfamides dans le muscle.

Le 29 octobre 1945, on note une amélioration sensible de l'état général mais la raideur de la nuque et le signe de Kernig persistent.

Le 30 octobre 1945, la température est à 37°, le pouls à 112; le signe de Kernig a disparu.

La ponction lombaire permet de retirer un liquide céphalo-rachidien clair, et d'injecter 10.000 u. O. de Pénicilline diluées dans 6 cm³ de Néo-coccyl dans le rachis. On continue le traite-

ment général pénicilliné (10.000 u. O. dans le muscle, toutes les trois heures).

Le 2 novembre 1945, la petite malade est bien, la température est restée aux environs de la normale. On conserve le même traitement général à la Pénicilline.

Ce même 2 novembre, vers 16 heures, la température monte à 39°5, le pouls est à 140. Les signes méningés réapparaissent.

A la ponction lombaire, on retrouve un liquide céphalo-rachidien purulent avec pneumocoques.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline diluées dans 6 cm³ de Néo-coccyl par voie intrarachidienne et 10.000 u. O., toutes les trois heures, dans le muscle.

Le 3 novembre 1945, la température est à 36°8, le pouls à 100.

Il n'y a plus de signes méningés, plus de germes dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 4 novembre 1945, l'amélioration persiste, on continue le même traitement.

Le 8 novembre 1945, devant l'état satisfaisant de la malade, on cesse d'administrer de la Pénicilline.

Le 10 novembre 1945, la température monte à 38°3, le pouls à 150. L'enfant présente des vomissements en jet, sans effort, de la raideur de la nuque, un signe de Kernig et accuse une violente céphalée.

La ponction lombaire donne un liquide purulent.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline diluées dans 4 cm³ de Néo-coccyl par le trocart et reprend le traitement général à la dose de 10.000 u. O. par voie intramusculaire, toutes les trois heures.

Le 11 novembre 1945, la température a baissé mais le pouls reste à 150. Les signes méningés persistent.

La ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien purulent.

On fait à nouveau 10.000 u. O. de Pénicilline avec 4 cm³ de Néo-coccyl par voie intrarachidienne et on porte le traitement général de 10 à 15.000 u. O. de Pénicilline, toutes les trois heures.

Le 12 novembre 1945, la température est normale, le pouls est encore élevé mais les signes méningés ont disparu.

On continue le même traitement que la veille.

Le 13 novembre 1945, l'amélioration persiste, le pouls est descendu à 105.

On fait toujours le même traitement général.

Le 14 novembre 1945, la petite malade fait une poussée de fièvre à 38°5, elle a un pouls à 150 mais ne présente pas de signes méningés.

A la ponction lombaire, on retire un liquide xanthochromique, un peu louche, amicrobien.

Le 15 novembre 1945, le pouls reste à 150 mais la température est à 37°2 et on note une grosse amélioration de l'état général.

Le 18 novembre 1945, la température reste normale, la fréquence du pouls a baissé, l'amélioration persiste.

Le traitement général pénicilliné est continué à raison de 15.000 u. O. par voie intramusculaire, toutes les trois heures.

Le 19 novembre 1945, on abaisse la dose de 15.000 à 10.000 u. O. de Pénicilline.

Le 20 novembre 1945, l'état de la malade permet de cesser le traitement.

Le 22 novembre 1945, l'enfant, apparemment guérie, est reprise par ses parents.

Des nouvelles de la fillette, assez récentes, nous ont confirmé que cette guérison a bien été, cette fois, définitive et sans séquelles.

Nous assistons là, chez une enfant de trois ans, à l'évolution d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques, émaillée de quatre reprises de fièvre, de trois réapparitions de signes méningés malgré un traitement pénicilliné suivi. La terminaison en a cependant été des plus favorables, la maladie n'ayant laissé aucune séquelle décelable actuellement sur le sujet.

Les poussées successives de cette affection et quelques ponctions lombaires blanches peuvent nous permettre de penser qu'il existait peut-être certains cloisonnements du canal rachidien capables d'isoler un foyer profond, mal atteint par le médicament.

La guérison définitive a été obtenue en trente-deux jours de traitement avec 2.518.000 u. O. de Pénicilline dont 90.000 u. O. par voie intrarachidienne et 2.428.000 par voie intramusculaire.

Observation III (1)

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques.
Complications pneumococcémiques.
Traitement mixte : Pénicilline-Adiazine. Guérison.

M^me^ M... (Yvette), trente-six ans.

Le 25 janvier 1946, la malade est prise brusquement de frissons. Elle s'alite, à 15 heures, avec une température à 40°5, des douleurs articulaires intenses et des vomissements. Elle n'a pas de céphalée.

Le 26 janvier 1946, au matin, elle a une température à 40°6, un pouls à 124. Somnolente et photophobique, elle présente de la raideur de la nuque et un signe de Kernig.

Elle est hospitalisée salle 7, où on constate le même état.

Une ponction lombaire pratiquée immédiatement ramène un liquide céphalo-rachidien hypertendu contenant 800 éléments à la cellule de Nageotte, de très nombreux polynucléaires et de nombreux diplocoques Gram positif du type pneumocoque. La chimie donne : albumine, 3,60 g.; chlorures, 6,70 g.

On introduit par le trocart 10.000 u. O. de Pénicilline dans le canal rachidien et institue un traitement général à raison de 15.000 u. O. du même produit, dans le muscle, toutes les trois heures. On administre quotidiennement 10 g. d'Adiazine *per os*.

Le soir, on fait une deuxième injection de 10.000 u. O. de Pénicilline par voie intrarachidienne.

Le 28 janvier 1946, la température n'est plus qu'à 38°. Il y a encore de rares pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

---

(1) Communiquée à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, dans sa séance de février 1946, par MM. Dupérié, Rumeau et Dulong.

On continue le même traitement sans en changer les doses.

Le 29 janvier 1946, la température est à 39° mais on ne trouve plus de germes dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 1er février 1946, la température est restée oscillante entre 37 et 38°. Le liquide céphalo-rachidien est toujours amicrobien.

On cesse les injections intrarachidiennes et porte la dose de Pénicilline en traitement général à 25.000 u. O., toutes les trois heures.

Le 2 février 1946, la température monte à 40°, la malade souffre du poignet droit et du genou gauche. On ne découvre aucun signe clinique au niveau des régions douloureuses.

Le 3 février 1946, les articulations dont se plaint la malade sont légèrement rouges et tuméfiées.

Le 4 février 1946, les signes d'arthrite s'intensifient.

Une ponction du poignet droit donne difficilement quelques centimètres cubes d'un liquide jaune, purulent, ne contenant pas de germes mais de nombreux polynucléaires bien conservés. On injecte, localement, quelques gouttes d'une solution de Pénicilline à 5.000 u. O. par cm^3.

Du genou gauche, on retire également 30 cm^3 d'un liquide jaunâtre, amicrobien qu'on remplace par 20 cm^3 de solution pénicillinée.

Le soir, la malade a une température à 39°8.

Le 5 février 1946, les douleurs articulaires s'amendent et tout semble rentrer dans l'ordre.

Le 6 février 1946, la température est à 38°2, le pouls à 114. L'auscultation du cœur révèle un frottement péricardique net, bien localisé dans l'espace méso-cardiaque, à cheval sur les deux bruits avec tendance à égalisation de ces derniers.

La radioscopie montre un cœur légèrement augmenté de volume, mais battant nettement.

On administre 100.000 u. O. de Pénicilline en goutte à goutte intraveineux.

Le 7 février 1946, la température est à 37°. Le frottement péricardique est difficilement perceptible avec, semble-t-il, un léger assourdissement des bruits du cœur.

On installe à nouveau un goutte à goutte intraveineux avec 100.000 u. O. de Pénicilline.

Le 8 février 1946, l'amélioration s'affirme bien que les bruits du cœur soient toujours un peu râpeux.

Le 11 février 1946, le frottement péricardique a complètement disparu. Les bruits du cœur sont tout à fait nets et normaux.

Le 16 février 1946, on interrompt le traitement pénicilliné.

Le 19 février 1946, la malade est restée pratiquement apyrétique. Le pouls demeure aux environs de 110 mais l'état général est satisfaisant.

Le 23 février 1946, elle sort du service guérie.

En résumé, il s'agit d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques qui, malgré un traitement mixte Pénicilline-Adiazine suivi, s'est compliquée de phénomènes vraisemblablement pneumococcémiques à localisations articulaires d'abord, péricardiques ensuite. Il est à noter que la malade avait souffert d'arthralgies intenses dès le début de son affection.

La guérison définitive a été obtenue en vingt-deux jours de traitement avec 4.165.000 u. O. de Pénicilline (dont 185.000 u. O. par voie intrarachidienne, 100.000 u. O. localement dans les articulations atteintes, 200.000 u. O. en goutte à goutte intraveineux, 3.680.000 u. O. dans le muscle) et 72 g. d'Adiazine par la bouche.

Observation IV (1)

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques chez un enfant en poussée de néphrose lipoïdique. Pénicilline. Guérison de la méningite. Amélioration de la néphrose.

Enfant D... (Gilbert), onze ans.

Le 17 mai 1945, dans la nuit, l'enfant souffre du ventre d'une façon diffuse. Trois selles dans la journée. Température : 39°4.

(1) Cette observation a déjà été présentée par le Docteur Vincendeau, dans sa thèse de Bordeaux, 1945.

Le 18 mai 1945, persistance des douleurs. Selles diarrhéiques fréquentes. Vomissements. Un placard rouge et douloureux apparaît au-dessus du pli inguinal droit.

Hospitalisation. Bon aspect général. Température : 38°2. Pouls : 112.

Visage vultueux, paupières gonflées. Le reste du corps n'est pas œdématié.

Les douleurs abdominales ont disparu; l'abdomen est souple sauf dans la région de l'hypochondre gauche où la palpation est douloureuse. Absence de contracture. Un placard rouge uniforme s'étend tout le long du pli de l'aine, ne débordant pas sur la cuisse, large de 2 à 3 centimètres, à contours nets.

Rien d'anormal au point de vue pulmonaire. Par contre, l'auscultation du cœur découvre un souffle systolique de la région méso-cardiaque.

En vingt-quatre heures, l'enfant a uriné 600 cm^3 d'urines claires dans lesquelles on trouve du sang et 4 g. d'albumine par litre.

Antécédents personnels :

1° Syndrome abdominal aigu en décembre 1944, rappelant le tableau clinique d'une péritonite à pneumocoques, qui a rapidement guéri;

2° Néphrose lipoïdique, améliorée au bout de quatre mois de traitement, au point qu'on ne retrouve plus d'albumine dans les urines, jusqu'au moment où, après un rhume banal, en avril 1945, apparaissent de l'albumine dans les urines et un peu d'œdème de la face. Peu de temps avant l'incident qui nous intéresse, les urines renfermaient encore 0,75 g. d'albumine par litre.

Le 20 mai 1945, agitation et délire. Urines hématiques.

Le 22 mai 1945, dans la soirée, température à 39°4, pouls à 70. L'enfant se plaint de la tête. L'abdomen est souple, le placard érythémateux sus-inguinal a presque disparu.

Bouffissure du visage, infiltration des téguments.

Dans la soirée, raideur de la nuque, Kernig.

Ponction lombaire : liquide purulent; 2 g. d'albumine; polynucléés en bon état. Flore peu abondante : diplocoques Gram positif du type pneumocoque.

L'enfant est alors hospitalisé salle 16.

A son arrivée, il reçoit 10.000 u. O. de Pénicilline par voie rachidienne; traitement général mixte : Sumédine *per os* et Pénicilline (80.000 u. O. par vingt-quatre heures) par voie intramusculaire.

Le 23 mai 1945, persistance des signes méningés. Infiltration massive et diffuse de tout le tissu cellulaire sous-cutané.

Les urines (700 cm^3 dans les vingt-quatre heures) renferment 14 g. d'albumine par litre, quelques leucocytes et d'assez nombreux cylindres granuleux.

Le 24 mai 1945, température à 38°4; pouls à 104. Même état.

Ponction lombaire: liquide purulent; polynucléés en bon état, assez nombreux lymphocytes, quelques cellules endothéliales; absence de flore microbienne. Albumine, 0,80 g. par litre.

Le 25 mai 1945, léger mieux.

La nuque est un peu moins raide, mais l'enfant est toujours fébrile (38°2-39°2). L'infiltration œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané est considérable. On note une forte éruption herpétique labiale et péribuccale.

Ponction lombaire : liquide encore purulent (0,75 g. d'albumine) ; polynucléés; absence de germes.

10.000 u. O. de Pénicilline sont injectées dans le canal rachidien.

Urée sanguine : 0,12 g.

Dosage des protides : protides totaux, 48 g. p. 1.000; sérine, 18 g. p. 1.000; globulines, 30 g. p. 1.000; rapport S/G = 0,60.

Dans les urines, on trouve 2,80 g. d'albumine par litre; ni hématies, ni cylindres.

Le 28 mai 1945, amélioration. Intelligence lucide.

La raideur de la nuque est moindre. Il existe des croûtelles d'herpès labial nombreuses au niveau des lèvres, de la joue gauche et de l'aile du nez du même côté. Traces linguales de stomatite herpétique.

Bouffissure en infiltration générale des tissus.

Au niveau de l'index gauche, on trouve cinq ou six bulles épidermiques, chacune de la dimension d'un grain de mil. Le contenu de ces bulles est épais, puriforme.

Examen cyto-bactériologique : polynucléés nombreux, assez

altérés, pris dans les mailles d'un réseau de fibrine; pas de germes visibles à l'examen direct.

Examen des urines : 1.500 cm^3 en vingt-quatre heures. Densité : 1.005; albumine, 0,50 g.; urée, 9,50 g.; chlorures, 0,65 g. Ni cylindres, ni hématies.

Le 30 mai 1945, bon aspect général. L'herpès est en voie de régression ainsi que la stomatite. La bouffissure diminue.

Il s'installe, dans la journée, une crise urinaire qui aménera une élimination de 3,300 litres d'urines (densité, 1.010; albumine, 0,08 g.; rien de pathologique dans le sédiment).

Les jours suivants, le mieux persiste, les urines sont émises en abondance (2 litres par vingt-quatre heures).

Examen des urines du 4 juin 1945 : densité, 1.011; albumine, 0,03 g.; urée, 9,10 g.; chlorures, 5,20 g. Sédiment : très rares leucocytes, rares cellules épithéliales, très nombreux phosphates de sodium, quelques phosphates amoniaco-magnésiens.

On n'a jamais trouvé de corps biréfringents dans les urines.

L'examen du sang donne les chiffres suivants : protides totaux, 48 g. p. 1.000; sérine, 28 g. p. 1.000; globuline, 20 g. p. 1.000; le rapport S/G est de 1,40; cholestérol, 2,50 g.

Cliniquement, l'enfant est bien et l'infiltration des tissus n'est plus perceptible, même dans les régions déclives.

La guérison a été obtenue avec : 30.000 u. O. de Pénicilline par voie rachidienne, 650.000 u. O. par voie intramusculaire, 36 g. de Sumédine *per os*.

Le 12 juin 1945, l'enfant quitte le service. A cette époque, l'état humoral est le suivant :

Cholestérol, 1,75 g.; protides totaux, 68 g. p. 1.000; sérine, 42 g. p. 1.000; globuline, 28 g. p. 1.000; rapport S/G = 1,50.

En résumé, chez un enfant présentant une néphrose lipoïdique, réveillée par un rhume banal, se déclare une méningite cérébro-spinale à pneumocoques, après des prodromes abdominaux, analogues à des troubles de la même région survenus cinq mois auparavant et peut-être dus à une atteinte du péritoine par le pneumocoque.

La maladie évolue sur un terrain déjà fatigué, avec anasarque important, herpès labial et péribuccal, stomatite herpétique, oligurie.

Malgré un liquide céphalo-rachidien rendu amicrobien par la première injection locale de Pénicilline, les troubles intellectuels persistent pendant une semaine et les signes méningés ne s'effacent qu'une dizaine de jours après leur apparition.

La méningite cérébro-spinale à penumocoques a été vaincue par un traitement mixte constitué par 680.000 u. O. de Pénicilline dont 30.000 u. O. par voie intrarachidienne et 650.000 u. O. dans le muscle avec 36 g. de Sumédine par la bouche.

Cette thérapeutique ne semble pas avoir fatigué un rein déjà atteint puisque les signes urinaires et humoraux de l'enfant sont sensiblement plus satisfaisants à la fin qu'ils ne l'étaient au début du traitement.

Observation V

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques chez une fillette à antécédents pulmonaires, convalescente de coqueluche. Pénicilline. Guérison de la méningite. Abcès du poumon droit. Sulfamides. Rougeole. Broncho-pneumonie double. Traitement mixte : Sulfamide-Pénicilline. Guérison.

Enfant B... (Louisette), six ans.

Le 20 juillet 1945, convalescente d'une coqueluche dont le début remonte à deux mois, la petite malade est prise de céphalée intense avec montée brusque de la température à 40°5, sans vomissement ni constipation.

Le 22 juillet 1945, l'état de l'enfant reste stationnaire.

Le 23 juillet 1945, hospitalisée aux Enfants assistés, elle présente des signes méningés nets : attitude en chien de fusil, raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudczinski.

La ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachi-

dien purulent montrant à l'examen de très nombreux polynucléaires et une flore microbienne abondante représentée par des diplocoques Gram positif du type pneumocoque.

On injecte 20 cm^3 de Soluseptoplix par voie intrarachidienne.

Une analyse d'urine donne 0,10 g. d'albumine.

Le 24 juillet 1945, on adresse l'enfant salle 7, pour le traitement à la Pénicilline.

A son arrivée dans le service, on fait les mêmes constatations : torpeur, attitude en chien de fusil avec hyperextension du cou; photophobie.

Antécédents personnels : broncho-pneumonie à deux ans. Fréquentes bronchites.

L'examen de l'appareil respiratoire ne décèle rien de pathologique.

On institue un traitement local à la dose de 10.000 u. O. de Pénicilline par voie intrarachidienne et 10.000 u. O. dans le muscle, toutes les trois heures.

Le 27 juillet 1945, la température baisse, les signes méningés s'estompent, le liquide céphalo-rachidien est amicrobien.

Le 30 juillet 1945, les signes méningés ont disparu, la température reste oscillante entre 37° et 38°.

Le 3 août 1945, l'état général reste satisfaisant mais la température ne se stabilise pas.

Le 7 août 1945, on interrompt le traitement pénicilliné.

Le 15 août 1945, la fillette quitte le service.

Le 27 octobre 1945, l'enfant, qui toussait depuis une semaine, entre dans le service de M. le Professeur Aubertin, aux Enfants assistés.

Elle a une température à 37°6, présente de la submatité, avec diminution du murmure vésiculaire et des vibrations vocales, bronchophonie et égophonie dans la moitié inférieure du champ pulmonaire droit.

Le bord inférieur du foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt.

On note des traces de sels biliaires dans les urines.

Le 29 octobre 1945, l'examen des crachats présente une flore microbienne peu abondante avec quelques pneumocoques et staphylocoques. On ne trouve pas de B. K. après homogénéisation.

Le 30 octobre 1945, l'examen hématologique donne 3.700.000 globules rouges, 21.200 globules blancs avec comme formule hémoleucocytaire : polynucléaires, 81 p. 100; mononucléaires, 8 p. 100 et lymphocytes, 11 p. 100.

Le 7 novembre 1945, la petite malade fait un clocher thermique à 40°. On trouve, au poumon droit, un souffle amphorique à la partie moyenne, se propageant vers la base et entouré de râles crépitants, une matité suspendue au tiers moyen, de la bronchophonie, de l'égophonie et de la pectoriloquie aphone.

Le 9 novembre 1945, on administre 3 g. de Soludagénan.

Le 13 novembre 1945, l'enfant est transférée au Centre de Pénicillinothérapie de l'Hôpital Saint-André.

Les signes cliniques s'atténuent, la température devient normale et, devant l'amélioration de l'état de la petite malade, on ne juge pas utile d'administrer de la Pénicilline.

Le 20 novembre 1945, l'enfant quitte le service.

Le 26 novembre 1945, elle est à nouveau hospitalisée dans le service de M. le Professeur Aubertin, aux Enfants assistés, avec une température à 39°, de la matité des bases avec diminution du murmure vésiculaire dans la moitié inférieure du champ pulmonaire droit et un léger souffle au tiers moyen de la même zone.

Du 2 au 10 décembre 1945, l'enfant reçoit 32 g. de Thiazomide *per os*.

Le 11 décembre 1945, la température tombe, l'état général de la fillette est bon.

Le 13 décembre 1945, elle fait une petite poussée fébrile à l'occasion d'un coryza. Les signes pulmonaires sont discrets.

Le 24 décembre 1945, la petite malade reste sub-fébrile.

L'examen des crachats purulents montre de très nombreux pneumocoques, quelques fibres élastiques, pas de B. K.

On administre à nouveau 4 g. de Thiazomide par jour, par voie buccale.

Le 26 décembre 1945, la fillette fait une vomique assez importante.

Le 29 décembre 1945, elle ne tousse plus mais, à l'auscultation, il subsiste quelques râles fins à la base pulmonaire droite.

On cesse le traitement sulfamidé.

Le 23 janvier 1946, la température est à 40°, sans signes pulmonaires nouveaux.

Le 27 janvier 1946, dans la soirée, la fièvre monte à 40°6.

Le 28 janvier 1946, on constate une éruption rougeoleuse importante, de la dyspnée avec battement des ailes du nez et, à la base pulmonaire droite, de la matité et un souffle tubo-pleural entouré de râles sous-crépitants.

Le 1er février 1946, la température reste oscillante entre 38° et 39°, la matité, le souffle nettement tubaire et intense et les râles fins de la base pulmonaire droite persistent. Les mêmes signes apparaissent à la base gauche.

Le 2 février 1946, la température est à 39°8, l'enfant est cyanosée. Le souffle tubaire de la base gauche s'accentue et remonte jusqu'au tiers supérieur du poumon.

On institue un traitement mixte Pénicilline-sulfamides avec 10.000 u. O. de Pénicilline, toutes les trois heures, par voie intramusculaire et 6 g. de Thiazomide, quotidiennement, par la bouche.

Le 4 février 1946, l'état de la petite malade s'est nettement amélioré, la cyanose a disparu, la dyspnée est beaucoup moins intense. Si on ne note aucun changement important à l'auscultation de la base pulmonaire gauche, par contre, à droite, le souffle s'est localisé à la région para-vertébrale et son timbre est beaucoup plus doux.

Le 10 février 1946, la température est à 37°6 et l'auscultation donne une obscurité respiratoire à peu près complète.

Le 13 février 1946, la fillette est apyrétique.

Elle a reçu en douze jours 870.000 u. O. de Pénicilline et 67 g. de Thiazomide.

Le 16 février 1946, la température monte à 39°2. On trouve un souffle para-vertébral, entouré de râles fins sous-crépitants dans le champ pulmonaire gauche.

On administre, quotidiennement, 4 g. de Sumédine, par la bouche, jusqu'au 23 février 1946.

Un examen hématologique donne 3.820.000 globules rouges et 9.600 globules blancs. La formule hémoleucocytaire est la suivante : polynucléaires neutrophiles, 58 p. 100; polynucléaires éosinophiles, 3 p. 100; mononucléaires, 1 p. 100; lymphocytes, 37 p. 100; métamyélocytes, 1 p. 100.

Le 27 février 1946, la température reste oscillante entre 37° et 37°5. La respiration est soufflante dans les régions hilaires. On entend, aux bases, de gros frottements pleuraux; à droite, un petit souffle doux, voilé; et à gauche, des râles sous-crépitants.

Peu à peu, tous ces signes disparaissent, l'enfant prend du poids, conserve un bon état général.

Le 29 mars 1946, l'enfant quitte l'hôpital en bonne santé.

En résumé, il s'agit d'une fillette de six ans qui a montré toute sa vie une particulière fragilité de son appareil respiratoire. A l'occasion d'une coqueluche qui la met en état de moindre résistance, elle fait une localisation pneumococcique aux méninges. Avec 1.090.000 u. O. de Pénicilline dont 50.000 u. O. par voie intrarachidienne et 1.040.000 u. O. dans le musle, on obtient en quinze jours la guérison de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

Un mois et demi après, elle est aux prises avec un abcès du poumon avec toujours en cause le pneumocoque. Un traitement de 32 g. de Thiazomide en huit jours, puis de 24 g. en six jours, à douze jours d'intervalle, semble avoir raison de cette nouvelle atteinte.

Trois semaines après, une rougeole sera immédiatement accompagnée d'une broncho-pneumonie double, grave, jugulée en douze jours par 870.000 u. O. de Pénicilline par voie intramusculaire associées à 67 g. de Thiazomide *per os.*

Il semble qu'on assiste chez cette enfant à une sensibilité particulière au pneumocoque dont la virulence se réveille à l'occasion de chaque fléchissement de l'organisme et dont les manifestations pathologiques sont différentes, tant par leur forme que par leurs localisations.

Le traitement, tant par la Pénicilline seule (méningite) que par les sulfamides seules (abcès du poumon), n'a pas détruit cette sensibilité. Le traitement mixte Pénicilline-sulfamides (broncho-pneumonie) aura-t-il modifié le ter-

rain ou agi plus efficacement et de façon définitive sur le germe pathogène ?

Observation VI

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques chez un éthylique avec insuffisance hépatique. Traitement mixte : Pénicilline-Adiazine. Guérison.

M. A... (Pierre), cinquante-six ans, manœuvre; habitudes éthyliques.

Le 8 avril 1946, accomplit son travail malgré une céphalée persistante.

Arrivé dans sa famille, il tombe subitement dans le coma.

On le transporte, dans la nuit, à l'hôpital.

Le 9 avril 1946, à son entrée dans le service, on le trouve inconscient, ictérique et présentant de l'herpès labial.

Sa température est à 38°2.

On note de la raideur de la nuque, une raie méningitique et un signe de Kernig.

Une ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien hypertendu, purulent, qui donne à l'examen de très nombreux polynucléés, quelques lymphocytes et des diplocoques intracellulaires du type pneumocoque.

On injecte 15.000 u. O. de Pénicilline par le trocart et institue un traitement général à raison de 25.000 u. O. toutes les trois heures, du même médicament, dans le muscle.

Le 10 avril 1946, la température est à 37°8, l'état est stationnaire. Le malade, anurique, doit être sondé. On retire une urine contenant 0,10 g. d'albumine. Le sédiment ne renferme rien de pathologique.

La formule sanguine est la suivante : polynucléaires neutrophiles, 85 p. 100; éosinophiles, 1 p. 100; lymphocytes, 10 p. 100; monocytes, 4 p. 100.

On trouve 82 p. 100 d'hémoglobine et 250.000 plaquettes sanguines au millimètre cube.

Une numération globulaire donne : hématies, 4.040.000; leucocytes, 4.800.

On continue le même traitement que la veille.

Le 11 avril 1946, la température est à 36°4, le pouls à 70. La même torpeur, la même inconscience persistent ainsi que les signes méningés.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien hypertendu, trouble, avec de très nombreux polynucléaires, quelques lymphocytes, mais amicrobien.

On conserve le même traitement.

Le 12 avril 1946, le malade, toujours anurique, doit être sondé. L'urine renferme 0,07 g. d'albumine avec quelques leucocytes surtout isolés et d'assez nombreux débris épithéliaux altérés dans l'ensemble.

On fait 10.000 u. O. de Pénicilline par voie intrarachidienne et toujours le même traitement général.

Le 13 avril 1946, la température, de 36°8 le matin, passe à 38°6 le soir; le pouls est irrégulier. Le malade, toujours omnubilé, répond difficilement et plus ou moins pertinemment aux questions posées. Il semble éprouver de la rachialgie et présente toujours de la raideur de la nuque, une raie méningitique et un signe de Kernig. L'anurie persiste.

On continue le même traitement.

Le 14 avril 1946, la température est à 37°2, le malade urine 2,200 litres.

Le liquide céphalo-rachidien montre de nombreux polynucléaires, quelques lymphocytes, quelques hématies, pas de germes.

Le 15 avril 1946, la température est à 36°4, l'état général reste stationnaire.

Le 16 avril 1946, la température est à 37°8, le pouls irrégulier. La teinte subictérique des téguments a disparu, la diurèse est abondante (1,500 l.), la raideur de la nuque est moins marquée. Il persiste toujours un léger Kernig.

Le liquide céphalo-rachidien, opalescent, avec de nombreux polynucléaires, quelques lymphocytes, est amicrobien.

On cesse la Pénicilline par voie intrarachidienne et conserve le même traitement général.

Le 18 avril 1946, le malade reste confus, l'état général est stationnaire. La tension artérielle est moyenne. Un examen du fond d'œil ne montre rien d'anormal. L'urée dans le sang est à 0,40 g.

Le 20 avril 1946, la température vespérale présente depuis trois jours un écart d'un degré environ sur celle du matin (36°8, 37°8).

Au traitement général pénicilliné, dont la posologie reste toujours à 200.000 u. O. par jour, on adjoint 5 g. d'Adiazine *per os*.

Le 25 avril 1946, la température vespérale est à 36°5, l'état général du malade est satisfaisant, les signes méningés ont disparu, le malade est lucide.

On cesse l'Adiazine et abaisse le traitement général pénicilliné à 160.000 u. O. dans le muscle par jour.

Le 27 avril 1946, le mieux persiste; on cesse tout traitement.

Le 30 avril 1946, l'état du malade est toujours satisfaisant.

En résumé, il s'agit d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques dont le début a été brusque, à coma d'emblée, chez un éthylique présentant des signes d'insuffisance hépatique. Malgré une thérapeutique active à la Pénicilline faisant disparaître rapidement les germes du liquide céphalo-rachidien, les signes méningés et cérébraux persistent pendant une quinzaine de jours avec une température oscillant entre 36°4 et 37°8. On fait appel au douzième jour de la maladie à un traitement mixte et le patient semble guéri au dix-huitième jour de la thérapeutique. Il a reçu 3.615.000 u. O. de Pénicilline dont 95.000 u. O. par voie intrarachidienne et 3.520.000 u. O. dans le muscle ainsi que 25 g. d'Adiazine *per os*.

Observation VII

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques chez un enfant de deux ans et demi. Pénicilline. Décès.

Enfant A... (Michel), deux ans et demi.

Apporté dans le service pour signes méningés apparus brusquement, le petit malade arrive comateux et dans un état très grave.

A la ponction lombaire, on retire un liquide céphalo-rachidien hypertendu, très purulent, montrant à l'examen direct une quantité de germes Gram positif du type pneumocoque.

On injecte 5.000 u. O. de Pénicilline par le trocart.

Le petit malade succombe quelques heures après son entrée à l'Hôpital.

En résumé, il s'agit d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques suraiguë avec pullulation de germes dans le liquide céphalo-rachidien et dont, peut-être, le traitement a été tardif.

Observation VIII

Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Pénicilline. Décès.

M. L... (André), vingt-quatre ans.

Hospitalisé salle 16 le 23 juin 1945 avec un syndrome méningé.

Le 24 juin 1945, le malade présente une température à 39°, un pouls à 130. Halluciné, il a eu une nuit si agitée qu'on a dû le fixer au lit. On trouve de la raideur de la nuque, une raie méningitique. Les réflexes rotuliens sont abolis à gauche. On constate du météorisme abdominal et de la rétention des urines.

La ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachidien hypertendu, purulent et présentant à l'examen quelques polynucléaires et lymphocytes et de nombreux diplocoques Gram positif du type pneumocoque.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline par voie intra-rachidienne.

Le 25 juin 1945, l'état du malade reste stationnaire. Un examen du sang donne : hémoglobine, 80 p. 100; hématies, 4.200.000; leucocytes, 10.000; avec, comme formule sanguine : polynucléaires, 88 p. 100; lymphocytes, 3 p. 100; monocytes, 9 p. 100.

Le 26 juin 1945, le délire persiste. Dans l'après-midi, l'état général s'aggrave. On observe un hoquet continuel et une

contracture très marquée du membre supérieur droit. L'examen de l'appareil respiratoire révèle à la partie supérieure du poumon gauche, en avant, une zone de matité de la grandeur de deux paumes. Dans la même région, à l'auscultation, on trouve une respiration nettement soufflante.

Une ponction sous-occipitale donne issue à un liquide céphalo-rachidien clair, hypertendu. L'épreuve de Queckenstedt est positive.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline par le trocart.

Le 27 juin 1945, pensant à un cloisonnement sous-occipital, on pratique une ponction dorsale qui ne ramène que du sang.

Le malade succombe dans la soirée.

En résumé, il s'agit, chez un jeune homme de vingt-quatre ans, d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques ayant évolué vers la mort en quatre jours, malgré le traitement local pénicilliné. Il est vraisemblable qu'il existait un cloisonnement du canal rachidien qui, malgré les ponctions étagées, n'a pu permettre de porter le médicament en contact direct avec tous les foyers infectieux.

MÉNINGITES CÉRÉBRO-SPINALES OTOGÈNES

Observation IX

Otite. Mastoïdite. Mastoïdectomie. Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Evidement pétro-mastoïdien. Pénicilline. Décès.

M. L . . . (Charles), trente ans.

L'affection débute par une otite avec mastoïdite nécessitant une mastoïdectomie le 23 août 1945.

A la suite de l'intervention, les signes généraux disparaissent pendant une dizaine de jours.

Au début de septembre 1945, on note une élévation thermique avec signes méningés et coma pendant vingt-quatre heures, puis le malade reprend conscience mais reste fébrile. Les signes méningés régressent.

Le 8 septembre 1945, coma à nouveau alternant avec des périodes d'agitation.

Les signes méningés reprennent mais sont atténués par la ponction lombaire.

Le 12 septembre 1945, le malade est amené salle 16, inconscient, le facies cyanosé, la langue rôtie. Il présente de la raideur de la nuque, un signe de Kernig et la raie méningitique.

La ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachidien louche, peu hypertendu, contenant, à l'examen direct, de nombreux diplocoques Gram positif du type pneumocoque.

On injecte 20.000 u. O. de Pénicilline dans le canal rachidien et institue un traitement général à raison de 20.000 u. O. du même produit, par voie intramusculaire, toutes les trois heures.

Le malade reprend conscience après la ponction lombaire.

Le Docteur Moure pratique un évidement pétro-mastoïdien et découvre d'importantes lésions osseuses de nécrose. La méninge, dénudée en un point, est rouge mais on ne trouve aucune collection.

On mèche et fait un pansement à la Pénicilline.

Le 13 septembre 1945, le malade n'a pas repris conscience après l'intervention. La température est à 40°6 et le pouls à 140. Les yeux sont révulsés, les contractures persistent, la respiration est stertoreuse. On note une tendance du rythme cardiaque à l'embryocardie.

Le malade n'a pas uriné depuis son entrée à l'Hôpital, mais ne présente pas de globe vésical. L'urée dans le sang est à 0,80 g.

Le malade ne réagit pas à la ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien toujours purulent avec 3,50 g. d'albumine et 6,20 g. de chlorures par litre.

On injecte à nouveau 20.000 u. O. de Pénicilline dans le canal rachidien et on continue le traitement général à raison de 20.000 u. O. du même médicament, par voie intramusculaire, toutes les trois heures.

Dans l'après-midi, l'état du malade s'aggrave encore.

On fait du sérum hypertonique et un quart de milligramme d'Ouabaïne par voie intraveineuse.

Le malade meurt dans la soirée.

Ce cas est un exemple de la gravité de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques à la suite de l'otite et de son si redoutable cortège. Malgré deux interventions, pansement local à la Pénicilline au cours de la seconde, malgré 40.000 u. O. de Pénicilline dans le canal rachidien et 175.000 u. O. du même médicament par voie intramusculaire, en deux jours d'hospitalisation, la maladie a évolué implacablement vers la mort. Il est probable qu'il est resté un foyer infectieux qui a évolué pour son propre compte. Il faut cependant remarquer que l'état du malade était bien précaire au moment où on a pu instituer un traitement pénicilliné et que, d'autre part, ce médicament n'a été administré qu'une dizaine de jours après l'apparition des signes méningés qui ont suivi la première intervention chirurgicale.

Observation X

Otite bilatérale. Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Pénicilline. Décès.

M. L... (Guy), vingt-cinq ans, boulanger.

Vers le 15 décembre 1945, le malade est atteint d'un coryza léger qui guérit en huit jours.

Le 2 janvier 1946, dans la nuit, il ressent une douleur à l'oreille droite, qu'un écoulement jaunâtre, sanguinolent, fait disparaître.

Le 3 janvier 1946, même processus à l'oreille gauche.

Le 4 janvier 1946, au matin, une accalmie notable permet au malade de vaquer à ses occupations mais une céphalée progressive, intense, vers la fin de la journée, et accompagnée de trois vomissements bilieux, l'arrête.

Loquace jusqu'alors, il ne parle plus et entre dans le coma.

Il manifeste, en outre, une agitation désordonnée qui durera vingt-quatre heures.

Un médecin, appelé, porte le diagnostic de méningite.

La ponction lombaire ramène un liquide trouble.

Un traitement de Thiazomide et de piqûres sous-cutanées est institué.

Le 5 janvier 1946, le coma persiste.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien un peu plus clair que la veille et dans lequel on trouve une nette réaction cytologique à polynucléés altérés et des diplocoques Gram positif, parfois encapsulés, du type pneumocoque.

Le soir, on apporte le malade au Centre de Pénicillinothérapie où on le trouve inconscient et dans un état d'agitation telle qu'on doit le camisoler.

Le visage est un peu cyanosé, les yeux sont clos et les pupilles en myosis.

On constate une hémiparésie droite.

La ponction lombaire est impossible, il y a blocage.

On pratique une ponction sous-occipitale qui ramène un liquide céphalo-rachidien purulent avec de nombreux pneumocoques.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline par le trocart et institue un traitement général à raison de 10.000 u. O., toutes les trois heures, dans le muscle.

Le 6 janvier 1946, la ponction sous-occipitale ramène un liquide céphalo-rachidien amicrobien, sanglant, avec réaction de polynucléés en bon état.

L'excitation de la veille a disparu peu à peu, le malade est dans le coma avec une respiration irrégulière, une tachycardie et une cyanose progressives.

La température est passée, en quarante-huit heures, de 37°4 à 39°2 et le pouls de 100 à 120.

Des crises convulsives généralisées apparaissent et l'état du patient est tellement grave que sa famille le reprend.

Il a reçu 28.000 u. O. de Pénicilline dont 20.000 u. O. intra-ventriculaires et 8.000 par voie intramusculaire.

Dans ce cas, la pénicillinothérapie a été tardive (coma depuis deux jours). Il y a eu une phase otitique bilatérale éphémère. Les oto-rhino-laryngologistes n'ont pas jugé l'intervention opportune. Ils ont estimé que les lésions osseuses n'ont pas eu le temps de se constituer.

D'emblée, les accidents convulsifs ont été généralisés n'affectant pas le type Bravais-Jaksonien.

L'hémiparésie constatée au début a été régressive.

L'issue fatale semble due à des phénomènes méningo-encéphalitiques généralisés qui se sont aggravés malgré le traitement.

MÉNINGITES CÉRÉBRO-SPINALES A PNEUMOCOQUES POST-TRAUMATIQUES

Obervation XI (1)

Traumatisme oculaire. Enucléation. Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Traitement mixte : Pénicilline-Adiazine. Guérison.

M. M... (Joseph), soixante et un an.

En février 1945, une piqûre d'épine à l'œil droit provoque un ulcère de la cornée. Un examen bactériologique pratiqué à ce moment montre une infection pneumococcique.

Le malade est traité pendant dix mois par des soins locaux.

Les lésions persistent et le malade perd la vue de l'œil droit.

Il se décide alors à supporter une intervention chirurgicale et le Docteur Clavel pratique une énucléation au début de janvier 1946.

Peu après l'opération, la température s'élève à 40°, le malade accuse de la céphalée. On pense à un abcès du cerveau.

Le 25 janvier 1946, une ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachidien trouble, incolore, dont l'examen cyto-bactériologique donne : nombreux leucocytes polynucléés neutrophiles mêlés de lymphocytes et de monocytes. Eléments bien conservés donnant comme formule : leucocytes polynucléés neutrophiles, 87 p. 100; lymphocytes et monocytes, 13 p. 100. Après la coloration par la méthode de Gram, absence de germes. L'ensemencement sur gélose ascite a donné une culture pure de pneumocoques.

Le 26 janvier 1946, le malade est hospitalisé salle 16, où on le trouve prostré, subdélirant, avec une température à 39°6 et une légère raideur de la nuque. Les signes de Kernig et de Brudsinsky sont nets.

Les réflexes oculaires de l'œil gauche et les réflexes tendineux sont normaux.

---

(1) Présentée par le Docteur Clavel à la Société d'Ophtalmologie du Sud-Ouest (séance du 5 mars 1946).

On fait 10.000 u. O. de Pénicilline par voie intrarachidienne et 15.000 u. O. du même produit, toutes les trois heures, dans le muscle.

Le 27 janvier 1946, le malade n'accuse plus de céphalée. Sa température est à 38°2.

On poursuit le même traitement à la Pénicilline.

Le 28 janvier 1946, la raideur de la nuque persiste; le soir, la température est à 39°8 et le pouls à 108.

La ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien montrant, à l'examen, de nombreux polynucléaires, de nombreuses hématies, mais ne révélant pas de germes.

On injecte encore 10.000 u. O. de Pénicilline par le trocart et on passe de 15 à 25.000 u. O. du même produit, dans le muscle, toutes les trois heures.

Le 29 janvier 1946, la température est à 38°5, le pouls à 92. L'état du malade est stationnaire.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre de nombreux polynucléaires, de nombreuses hématies et quelques lymphocytes. On ne voit pas de germes.

On continue toujours le même traitement pénicilliné auquel on adjoint quotidiennement 10 g. d'Adiazine *per os*.

Le 30 janvier 1946, la température est à 37°4, le pouls reste à 96.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre d'assez nombreux polynucléaires, quelques lymphocytes, quelques hématies. On ne voit pas de germes.

On continue le même traitement.

Le 31 janvier 1946, le malade est moins omnubilé. La raideur de la nuque persiste.

On trouve dans le liquide céphalo-rachidien, toujours amicrobien, quelques polynucléaires, quelques hématies.

Le 1er février 1946, l'état général du malade est bon.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre d'assez nombreux polynucléaires, quelques cellules endothéliales, de rares hématies. On ne trouve pas de germes.

Le 3 février 1946, la température est à 37°4, le pouls à 100. La raideur de la nuque a disparu. On arrête la Pénicilline par voie intrarachidienne.

Le 4 février 1946, une réaction de Bordet-Wassermann dans

le liquide céphalo-rachidien est négative et une réaction de V. Guillain, Guy Laroche et Léchelle au benjoin colloïdal est normale.

Le 5 février 1946, la température s'est maintenue entre 36°8 et 37°7; le pouls est resté entre 90 et 100.

On ramène la dose quotidienne d'Adiazine à 7 g.

Le 8 février 1946, le mieux persiste.

On continue cependant les mêmes doses de Pénicilline dans le muscle et on ne donne plus que 6 g. d'Adiazine *per os*.

Le 9 février 1946, l'état général du malade est bon.

On continue les mêmes doses de Pénicilline par voie intramusculaire. On donne 3 g. d'Adiazine *per os*.

Le 10 février 1946, on ne fait plus que 15.000 u. O. de Pénicilline dans le muscle, toutes les trois heures, avec la même dose d'Adiazine que la veille.

Le 11 février 1946, on conserve le même traitement.

Le 12 février 1946, on arrête la sulfamidothérapie et on abaisse la dose de Pénicilline par voie intramusculaire à 10.000 u. O., toutes les trois heures.

Le 13 février 1946, on cesse tout traitement.

Le 15 février 1946, le patient quitte le service guéri.

En résumé, il s'agit d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques consécutive à un ancien traumatisme oculaire infecté par le pneumocoque. Cet accident a nécessité, un an après son avènement, une énucléation à la suite de laquelle s'est déclarée la méningite. Cette dernière a évolué favorablement avec un traitement mixte : Pénicilline-Adiazine. La thérapeutique a duré dix-neuf jours et a demandé 3.000.000 u. O. de Pénicilline dont 80.000 u. O. par voie intrarachidienne et 2.920.000 u. O. dans le muscle avec 106 g. d'Adiazine *per os*.

Observation XII (1)

Traumatisme cranien. Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Pénicilline. Guérison.

Enfant F... (Roland), sept ans.

En jouant, le 3 avril 1945, il reçoit une grille métallique sur la tête, immédiatement il saigne du nez et crache du sang. Hospitalisation.

Examen : épistaxis; suintement sanglant derrière le voile du palais; enfoncement et plaie au-dessus du sourcil gauche; pas de perte de connaissance.

Radiographie du crâne : fracture étoilée avec enfoncement dans la région frontale gauche.

Le 6 avril 1945, la température est à 40°2, l'enfant est agité, délirant, vomissant tout ce qu'il absorbe.

Le 7 avril 1945, la fièvre persiste, l'enfant vomit toujours; il est moins agité, mais il se plaint de la tête et, à l'examen, on trouve un léger Kernig.

Le 8 avril 1945, le même état persiste.

Le 10 avril 1945, ponction lombaire : liquide trouble; polynucléés, nombreux diplocoques Gram positif du type pneumocoque.

L'enfant est alors adressé salle 16, où il reçoit, à son arrivée, 20.000 u. O. de Pénicilline par voie lombaire et est soumis au traitement général à raison de 10.000 u. O. du même produit par voie intramusculaire, toutes les trois heures.

Dans la soirée, on injecte à nouveau 10.000 u. O. de Pénicilline par voie lombaire.

Le 11 avril 1945, état stationnaire.

Le 12 avril 1945, la céphalée a totalement disparu, la température est à 37°4; le pouls à 98. Le signe de Kernig est atténué.

Ponction lombaire : liquide céphalo-rachidien légèrement opalescent. 20.000 u. O. de Pénicilline sont introduites par le trocart.

---

(1) Cette observation a déjà été présentée par le Docteur Vincendeau dans sa thèse de Bordeaux, 1945.

Examen de ce liquide : forte réaction leucocytaire; au Gram et au Zielh, absence de flore microbienne.

Albumine : 1,10 g.

Pendant trois jours, la température se stabilise aux environs de 38°, l'état général est bon, les signes méningés s'atténuent.

Le 15 avril 1945, les signes méningés et les signes généraux reprennent. Dans la soirée, la fièvre atteint 40°5.

Ponction lombaire : liquide louche, réaction leucocytaire; absence de germes. A nouveau 20.000 u. O. de Pénicilline sont introduites par la voie lombaire.

Le traitement général par la Pénicilline de 10.000 u. O., toutes les trois heures, avait été ramené, le 13, à midi, à 5.000 u. O.; le 15, on revient à la dose initiale.

Le 16 avril 1945, amélioration.

Le 17 avril 1945, alors que l'enfant allait mieux, que le pouls et la température chutaient parallèlement et régulièrement depuis la veille, brusquement, le soir, la température monte à 41° et les signes méningés reprennent. D'autre part, il semble qu'il y ait un peu de contracture du côté droit.

On fait une ponction lombaire : le liquide est clair, on y trouve des polynucléés en voie de cytolyse, pas de germes.

On injecte 10.000 u. O. de Pénicilline par le trocart.

Pensant que, peut-être, plus haut, dans un ventricule cloisonné, un foyer non atteint par la Pénicilline expliquerait la reprise des signes généraux et nerveux, on pratique une ponction ventriculaire.

De chaque côté, il s'écoule un liquide clair; côté droit : 17,6 éléments à la cellule de Nageotte; côté gauche : 34,7 éléments; des deux côtés, lymphocytes et polynucléés, absence de germes.

10.000 u. O. de Pénicilline sont introduites dans les ventricules.

Le 18 avril 1945, l'enfant est bien, il n'a plus de signes méningés, la température baisse.

Le 20 avril 1945, pour la première fois, la température est à 37°.

Dans les jours qui suivent, l'état général s'améliore rapidement, malgré une élévation thermique à 39° pendant trois jours. Le pouls reste toujours rapide et irrégulier .

Le 27 avril 1945, on interrompt la Pénicilline.

Le 3 mai 1945, l'enfant quitte l'hôpital en très bon état. Il n'a plus de signes méningés, mais il reste subfébrile et son pouls est rapide et instable.

Il a reçu 50.000 u. O. de Pénicilline par voie intrarachidienne ou ventriculaire, 1.235.000 u. O. par voie intramusculaire.

Des nouvelles récentes confirment la guérison définitive.

En résumé, il s'agit d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques grave, consécutive à une fracture du crâne chez un enfant de sept ans. Elle a évolué lentement vers la guérison après une série de rechutes. On a pensé à un cloisonnement du canal rachidien isolant quelque foyer infectieux non atteint directement par la thérapeutique locale. Les ponctions ventriculaires n'ont pas montré l'existence de suppuration à ce niveau. On a cependant obtenu une guérison définitive après un traitement de vingt-deux jours, au cours duquel on a administré 1.285.000 u. O. de Pénicilline dont 40.000 u. O. par voie intrarachidienne, 10.000 u. O. intraventriculaires et 1.235.000 u. O. dans le muscle.

Observation XIII (1)

Fracture ancienne du crâne. Crises d'épilepsie. Trépanation. Hernie cérébrale. Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Pénicilline. Décès.

M[lle] C... (Hélène), dix-huit ans.

Accident d'auto en 1931. Fracture du crâne dans la région pariétale gauche. Pas d'intervention. Pas de suites pathologiques immédiates.

A douze ans, apparition de crises d'épilepsie généralisée de plus en plus fréquentes. Amélioration par le Gardénal.

A quinze ans, trépanation et ablation d'une esquille (Pro-

(1) Cette observation a déjà été présentée par le Docteur Vincendeau dans sa thèse de Bordeaux, 1945.

fesseur Fontaine). Pendant sept mois, après l'intervention, plus de crises d'épilepsie.

Un jour, brusquement, apparaissent des crises prolongées (véritable état de mal) avec température à 40°. Une tuméfaction apparaît dans la région trépanée; on incise : il s'écoule du pus et tout rentre rapidement dans l'ordre.

En mai 1944, les crises reprennent. Pendant huit jours, état de mal avec température à 40°. Les crises cessent spontanément et, en un mois, la malade est rétablie.

En juillet 1944, reprise brusque avec mêmes signes. La tuméfaction pariétale reparaît et une hémiplégie droite s'installe. Au bout de quelques jours, la fièvre baisse spontanément. La malade est transportée à Toulouse où elle est opérée par le Docteur Lazorthes (ablation d'un kyste séreux).

L'hémiplégie a complètement régressé après cette intervention et la malade n'a eu aucune crise épileptique jusqu'à l'incident pour lequel elle est hospitalisée.

Le 1er avril 1945, elle accuse une céphalée tenace qui va en augmentant d'intensité.

Le 3 avril 1945, à six heures, à midi et à quinze heures, crises d'épilepsie généralisée. La température monte à 39°9 et s'y maintient. La tuméfaction pariétale apparaît.

Le 4 avril 1945, elle est adressée salle 7, à l'Hôpital Saint-André. La température est à 39°9, le pouls à 120. Syndrome méningé évident. La malade utilise peu son bras droit qui, pourtant, n'est pas paralysé.

Dans la région pariétale gauche, tuméfaction du volume d'une orange, assez tendue, animée de battements, partiellement réductible.

Ponction lombaire : liquide purulent qui fourmille de pneumocoques.

On injecte immédiatement 10.000 u. O. de Pénicilline par le trocart et on institue un traitement général à raison de 10.000 u. O. du même produit, toutes les trois heures.

Une ponction de la tumeur pariétale est pratiquée sans résultat.

Le 5 avril 1945, aucune modification de l'état général.

Ponction en pleine tuméfaction : à 8 centimètres environ de profondeur, on tombe dans un ventricule latéral dont on

retire 20 cm³ de liquide purulent. On y injecte 20.000 u. O. de Pénicilline.

Le liquide renferme d'assez nombreux polynucléés en voie de cytolyse; absence de flore microbienne.

Du 6 au 12 avril 1945, ponction lombaire quotidienne : on retire chaque fois 15 à 20 cm³ de liquide franchement purulent, amicrobien et, chaque fois, on le remplace par une égale quantité d'une solution contenant 20.000 u. O. de Pénicilline (1.000 u. O. par cm³). A chaque fois, la tumeur pariétale s'affaisse et réapparaît dès qu'on injecte la solution.

L'état général est pratiquement inchangé : la température oscille entre 39° et 40°, le pouls entre 120 et 150.

La malade est plongée dans la torpeur; on remarque que les membres du côté droit sont moins agités que ceux du côté opposé. D'ailleurs, du côté droit, il y a un peu de raideur à la mobilisation des divers segments du membre.

Le 13 avril 1945, au cours d'une ponction lombaire, après avoir évacué quelques centimètres cubes de liquide franchement purulent, l'écoulement s'arrête. Une nouvelle ponction sera sans résultat. La tumeur pariétale ne s'affaisse plus.

Le 14 avril 1945, ponction sous-occipitale et, par cette voie, on introduit 20.000 u. O. de Pénicilline.

Le liquide recueilli est moins purulent que celui retiré par la ponction lombaire; il est également amicrobien.

Le 15 avril 1945, ponction du ventricule latéral gauche en passant directement par la brèche pariétale où le cerveau fait toujours hernie. On retire facilement 25 à 30 cm³ de liquide purulent; on injecte 20.000 u. O. de Pénicilline.

Alors que le liquide céphalo-rachidien prélevé jusqu'à présent, à l'exception de celui du 4 avril, s'était révélé amicrobien, le liquide recueilli le 15 avril, dans le ventricule, fourmille de diplocoques Gram positif du type pneumocoque.

Les 16, 17, 18 et 19 avril 1945, on renouvelle la ponction ventriculaire et, chaque fois, on retire aisément une grande quantité de liquide purulent. Chaque fois, on injecte, dans le ventricule, 20.000 u. O. de Pénicilline.

Il est curieux de suivre ce qui se passe dans le flore du liquide recueilli chaque jour.

Le 16 avril, on y trouve une flore très abondante constituée :

1° Par des germes du type pneumocoque intra et extra-leucocytaires;

2° Par de longs filaments prenant ou ne prenant pas le Gram (formes de pléomorphisme du pneumocoque ?).

Le 17 avril, flore très abondante de diplocoques Gram positif type pneumocoque et quelques filaments.

Le 18 avril, flore extrêmement abondante constituée par des cocci Gram positif, en diplocoques non lancéolés ni encapsulés, parfois en courtes chaînettes, mais plutôt en chaînettes de diplocoques.

Cliniquement, il semble que la malade aille mieux; la fièvre baisse sensiblement et, le 18 avril, n'a pas dépassé 38°6; le pouls amorce également une chute. La conscience semble revenir.

Le traitement général par la Pénicilline est continué au même rythme de 10.000 u. O., toutes les trois heures.

Le 19 avril 1945, état inchangé.

Le 20 avril 1945, on pratique comme d'habitude une ponction ventriculaire; les premiers centimètres cubes retirés sont d'aspect analogue au liquide recueilli antérieurement, mais, par la suite, c'est un pus assez épais qui vient par le trocart. Il renferme du pneumocoque et un gros bacille Gram positif.

La malade, qui semblait aller mieux, est à nouveau somnolente, le bras droit est contracturé; en somme le tableau initial se réinstalle.

Le pouls s'accélère, la fièvre augmente de jour en jour.

La thérapeutique n'est pas modifiée : tous les jours la malade reçoit 80.000 u. O. de Pénicilline par voie intramusculaire et 20.000 u. O. du même produit à l'occasion de la ponction ventriculaire.

Le liquide retiré est toujours riche en pneumocoques; il est fortement purulent et renferme 3,65 g. d'albumine dans l'échantillon recueilli le 23 avril, 4,50 g. dans celui du 24 avril.

Le 25 avril 1945, l'état de la malade est précaire; sa température est à 39°4; son pouls à 150. Elle est inconsciente, agitée, se souille abondamment. La hernie cérébrale est importante et sous tension. On observe de la contracture du côté droit et un ballonnement abdominal intense.

La jeune fille est reprise mourante par sa famille.

Elle a reçu, au total, 1.660.000 u. O. de Pénicilline : 1.340.000 u. O. par voie intramusculaire, 320.000 u. O. par voie rachidienne ou ventriculaire.

En résumé, sur un état d'infection des centres nerveux dont le début remonte à un traumatisme datant de quatorze ans, alors que la jeune patiente n'avait que quatre ans, nous notons successivement : l'apparition de crises d'épilepsie généralisée à douze ans, une trépanation à quinze ans, un abcès dans la région trépanée à seize ans, l'ablation d'un kyste séreux à dix-sept ans, l'apparition d'une hernie cérébrale précédant la méningite cérébro-spinale à pneumocoques qui devait l'emporter à dix-huit ans. Ajoutons que chacune de ces poussées infectieuses ont été précédées et accompagnées de périodes d'état de mal épileptique avec température à 40° et que certaines ont vu s'installer des incidents hémiplégiques.

La méningite cérébro-spinale à pneumocoques qui a résisté à la Pénicilline en traitements local et général simultanés s'est avérée grave d'emblée, non seulement à cause du terrain sur lequel elle s'est développée, mais aussi par la grande quantité de germes trouvés d'emblée dans le liquide céphalo-rachidien.

Enfin, son évolution à rechutes (reprises dues vraisemblablement à des blocages étagés et successifs formant autant de barrières efficaces contre la Pénicilline avec des méninges ayant supporté des assauts infectieux aussi fréquents) peut nous laisser penser qu'il est resté des foyers microbiens à l'abri des thérapeutiques locale d'une part, grâce aux cloisonnements, générale d'autre part, grâce à une méninge enflammée qui ne laisse pratiquement pas filtrer la Pénicilline. Le liquide céphalo-rachidien de la colonne lombaire apparemment débarrassé de ses germes, on doit avoir recours à la ponction sous-occipitale puis ventriculaire. Par cette dernière voie, on voit dans un liquide céphalo-rachidien, d'abord amicrobien, survenir des germes poly-

morphes, gros cocci, diplostreptocoques, filaments bactériens dont on peut se demander, avec le Docteur Vincendeau, si ce ne sont pas là des formes de pléomorphisme du pneumocoque et si ce n'est pas la manifestation d'un de ces cas de persistance d'un germe microbien modifié mais non détruit par la Pénicilline. Enfin, si ce germe microbien a été capable et a eu le temps de changer sa structure, il nous est peut-être permis de penser qu'il s'est adapté à une nouvelle vie en milieu pénicilliné. Y aurait-il là un exemple de résistance acquise analogue à ceux obtenus expérimentalement par Abraham, Chain et ses collaborateurs ?

Observation XIV (1)

Traumatisme cranien. Méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Traitement mixte : Pénicilline - Soludagénan. Dilatation aiguë de l'estomac. Décès.

M. F... (France), quarante-cinq ans.

Le 1er février 1945, traumatisme du crâne (chute de bicyclette). Coma immédiat. Ponction lombaire : liquide hémorragique, ni otorrhagie, ni épistaxis. Le malade est long à sortir de son coma.

Le 13 février 1945, violents frissons, température à 40°, pouls à 94, respiration 28. Retombe dans un coma complet. Raideur de la nuque, Kernig.

Ponction lombaire : liquide purulent, très nombreux polynucléaires, nombreux diplocoques Gram positif du type pneumocoque. Entre salle 16.

Traitement : 15.000 u. O. de Pénicilline toutes les trois heures dans le muscle, 20.000 u. O. du même produit par voie intrarachidienne et 7 g. de Soludagénan par vingt-quatre heures. Dans la soirée, la température atteint 40°6.

Le 14 février 1945, signes méningés importants. La tempé-

(1) Cette observation a déjà été présentée par le Docteur Vincendeau dans sa thèse de Bordeaux, 1945.

rature est redevenue normale mais le pouls s'accélère (114), le coma est moins complet.

Ponction lombaire : liquide xanthochromique louche.

10.000 u. O. de Pénicilline sont injectées par voie rachidienne.

Le 15 février, le malade, qui paraissait mieux, est pris subitement, vers neuf heures du matin, d'agitation et de vomissements noirâtres. Le ventre est très ballonné, surtout dans la région sus-ombilicale. On porte le diagnostic de dilatation aiguë de l'estomac; une aspiration ramène une grande quantité de liquide. Lavage de l'estomac. Le malade décède dans l'après-midi.

Il avait reçu 13 g. de Soludagénan et 185.000 u. O. de Pénicilline dont 30.000 par voie intrarachidienne et 155.000 dans le muscle.

En résumé, au cours du traitement d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques, grave il est vrai, mais dont l'évolution s'amorçait favorablement, une complication tout à fait imprévisible et avec laquelle la thérapeutique employée n'a aucun rapport, emporte le malade au moment où l'espoir d'une guérison était permis.

CHAPITRE II

LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A PNEUMOCOQUES : CLINIQUE

Il semble qu'on ait déjà observé la méningite cérébro-spinale à pneumocoques depuis la plus haute antiquité.

Hippocrate signalait déjà l'existence d'un syndrome méningé apparaissant au cours de certaines pneumopathies aiguës et soulignait le pronostic fatal des maladies présentant un tel tableau clinique.

L'ère bactériologique et la généralisation de la pratique de la ponction lombaire permirent d'individualiser complètement cette maladie. En 1887, Pasteur découvrait le pneumocoque, Netter isolait la méningite cérébro-spinale due à ce germe et montrait la possibilité de la rencontrer en dehors de toute affection de l'appareil respiratoire. Ce dernier notait vingt-sept fois le pneumocoque sur un total de quarante et une méningites cérébro-spinales suppurées. Elle n'était donc pas exceptionnelle. Dans la statistique de Néal, Jackson et Appelbaum, basée sur mille sept cent trente-neuf cas de méningites cérébro-spinales purulentes, le pneumocoque tient la deuxième place avec une fréquence de 8,9 % après le méningocoque.

La réceptivité de cette maladie est maxima aux âges extrêmes de la vie.

Le plus souvent secondaire, elle peut succéder à une otite

(observations IX, X) ou à une sinusite à pneumocoque, aux traumatismes craniens (observations XI, XII, XIII, XIV), à une pneumopathie. On a prétendu, chez le nouveau-né, que l'infection pouvait se produire au moment de l'accouchement par les sécrétions vaginales de la mère.

Mais il est des observations où elle est apparemment primitive (observations I, II, III, IV, V, VI).

Quelles qu'en soient les conditions étiologiques, la méningite cérébro-spinale à pneumocoques donne généralement lieu à la symptomatologie classique des méningites aiguës purulentes.

Il existe souvent une période prodromique de quelques jours pouvant faire penser, quand cette maladie est primitive, à une angine, à un coryza banal (observation II), à une grippe ou à une infection gastro-intestinale (observations I, IV).

Puis apparaissent, plus ou moins typiques, les signes méningés proprement dits : fièvre, vomissements, céphalée, raideur.

La température, plus ou moins élevée, s'accompagne d'un pouls instable. On note des troubles bulbaires : vomissements simples, en fusée, sans efforts et sans nausées (observations I, II, III, IV, X, XII) et parfois des pauses respiratoires.

Le malade souffre d'une céphalée et d'une rachialgie constantes avec poussées paroxystiques atroces qui, avec une hyperesthésie fréquente, expliquent en particulier l'aspect hostile du malade lorsqu'on s'approche de son lit (observations II, III, IV, V, VI, X, XI, XIII).

Enfin, les signes physiques de contracture (que l'on retrouve plus ou moins au complet dans toutes nos observations) : position en chien de fusil, raideur de la nuque. signes de Kernig et de Brudzinski, sont souvent accompagnés de troubles vaso-moteurs : raie méningitique.

On pourra trouver, chez le nourrisson, une fontanelle bombée et tendue.

Il peut exister des troubles oculaires : strabisme, mydriase, photophobie (observations III, V), des troubles sphinctériens : rétention d'urine (observations VI, VIII).

Enfin, les manifestations cérébrales, troubles psychiques constitués par du délire (observations VIII, X, XI, XII), de l'excitation (observations VIII, X, XI) ou de la somnolence (observations I, II, III, VI, XI), occupent une place importante.

On observe parfois un syndrome méningé plus ou moins typique avec des signes cliniques plus ou moins discrets et nombreux se réduisant parfois à des convulsions chez l'enfant, à du délire ou à un coma apparus brusquement chez l'adulte.

Il est souvent très difficile de faire le diagnostic clinique de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Il n'existe aucun symptôme qui lui soit particulier. Si une pneumococcie récente peut parfois la faire soupçonner, ce n'est, dans tous les cas, que grâce à la ponction lombaire et à l'examen du liquide céphalo-rachidien joints à la clinique qu'on pourra l'affirmer.

La ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien hypertendu, trouble, purulent.

Les examens chimiques de ce liquide montrent :

Une augmentation de l'albumine qui passe de 0,10 g., 0,30 g. à 2 ou 3 g. (jusqu'à 10 g.) par litre (observations I, III, IV, IX) ;

Une diminution des chlorures qui de 7 g. passent à 6,70 g. (observation III), 6,20 g. (observation IX) ;

Une forte diminution du sucre qui de 0,50 g., 0,60 g. peut arriver à disparaître (observation I : 0,15 g). Il faut cependant remarquer que si l'albumine est en quantité très abondante, elle gêne considérablement le dosage de ce dernier.

Les examens cytologiques donnent, dans un faible culot de centrifugation, une augmentation plus ou moins consi-

dérable des leucocytes avec prédominance des polynucléaires.

Enfin, la bactériologie fournit l'élément caractéristique : la présence du pneumocoque.

L'examen direct sur lames du liquide céphalo-rachidien montre de nombreux diplocoques intra et extracellulaires, en « flamme de bougie », Gram positif, entourés d'une capsule visible.

On peut déceler le germe par ensemencement sur bouillon T.

L'épreuve de la bile permet de l'identifier en cas de doute et celle des sérums agglutinants individualisera sa variété.

La virulence du pneumocoque sera étudiée par les inoculations à la souris.

On distingue des formes cliniques suivant les différents âges de la vie : forme du nourrisson, de l'enfant (observations II, IV, V, VII, XII) les plus fréquentes; forme de l'adulte (observations I, III, VI, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV) souvent post-otitiques (observations IX, X) ou post-traumatiques (observations XI, XII, XIII, XIV).

Enfin, certaines formes sont spéciales : les formes apoplectiques, à début brusque, coma d'emblée (observations IX, XIV); les formes ventriculaires avec signe d'hypertension intracranienne, stase papillaire chez l'adulte (observation X), hydrocéphalie chez l'enfant; les formes otogènes compliquant une otite, souvent très graves (observations IX, X); les formes avec dissociation cyto-bactériologique : contraste entre la pénurie d'éléments leucocytaires et la quantité de pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien, peu graves pour certains, elles sont aussi graves que les précédentes pour d'autres.

Quelle que soit la forme clinique, l'évolution de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques était avant les sulfamides le plus souvent suraiguë, d'une durée inférieure à

trois jours. Netter citait comme exceptionnel un cas ayant duré onze jours avant de se terminer par la mort.

Depuis l'emploi de la chimiothérapie sulfamidée, on a décrit une allure parfois cyclique.

Enfin, avec la Pénicilline, on retrouve cette évolution à rechutes (observations II, XI, XIII) ou vers des complications d'ordre pneumococcémique (observations III, V).

Le pronostic de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques n'en reste pas moins grave. Si Bhageeruthy et Lemierre ont cité des formes curables avec liquide céphalo-rachidien clair et renfermant peu de germes, si on a cru que les cas de dissociation cyto-bactériologique étaient moins graves, Germenot a conclu dans sa thèse de Paris, en 1935, qu'elles étaient d'un pronostic en général aussi redoutable et M. le Professeur Dupérié a pu dire, dans ses leçons cliniques de l'Hôpital Saint-André, que « jusqu'en 1935, la méningite cérébro-spinale à pneumocoques était liée à un pronostic aussi sombre que celui de la méningite tuberculeuse. On enregistrait de 90 à 95 % de mortalité, surtout en pathologie infantile ».

Si Huriez et Paris, de Lille, obtenaient 57,85 % de guérison, en 1939-1940, par les sulfamides, M. le Professeur Dupérié « croit à une série excessivement favorable » et René Martin, B. Sureau, N. Boucart et P. Babouot, en 1943, ne peuvent admettre cette statistique sans discussion. Ils n'enregistrent que 33 % des cas de guérison.

Enfin, depuis l'emploi de la Pénicilline, s'il ne nous est pas permis de poser une statistique portant sur un nombre encore trop restreint de cas, nous croyons que le pronostic de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques s'est amélioré puisque nous n'obtenons que six décès sur l'ensemble des quatorze cas traités dans le Centre régional de Pénicillinothérapie de Bordeaux depuis sa fondation, soit 57 % de guérison. Si nous considérons que ce résultat correspond à une période où la France possédait encore trop peu de ce

précieux médicament, que cette thérapeutique était encore à ses tout premiers jours dans notre pays et que, pour ces deux raisons, la plupart des cas traités par la Pénicilline étaient souvent désespérés, soit à cause de leur gravité d'emblée, soit parce que toute autre thérapeutique s'était déjà montrée inefficace, nous sommes en droit d'attendre beaucoup de ce produit nouveau employé dans la lutte contre une maladie qui n'est pas exceptionnelle et dont le pronostic restait aussi redoutable jusqu'à ce jour.

Il n'est pas besoin de souligner l'intérêt qu'a toujours posé sa thérapeutique et les efforts qui furent tentés pour la combattre dès qu'elle fut complètement connue et individualisée.

CHAPITRE III

INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A PNEUMOCOQUES. HISTORIQUE DE SON TRAITEMENT.

Il suffit de penser au nombre considérable de traitements préconisés pour lutter contre la méningite cérébro-spinale à pneumocoques pour en conclure que, pendant très longtemps, la plupart d'entre eux n'ont donné aucun vrai résultat.

Il est a considérer trois périodes nettement distinctes dans l'évolution du pronostic de cette redoutable maladie :

La période qui s'étend jusqu'à l'avènement des sulfamides en thérapeutique;

L'ère des sulfamides;

Enfin, celle que nous vivons actuellement avec la Pénicilline.

Avant les sulfamides, nous ne citerons que pour mémoire et pouvant encore être employés comme médications adjuvantes les procédés classiques de balnéation chaude, d'applications de vessies de glace sur la tête, de révulsion thoracique, l'aide des toni-cardiaques, enfin, la désinfection, surtout prophylactique du nasopharynx.

On a conseillé de détendre et drainer le canal rachidien par pratique répétée des ponctions lombaires. J. Lemierre a même préconisé de laisser s'écouler goutte à goutte le liquide céphalo-rachidien par le trocart resté en place et de tenter de combler cette perte par des injections

sous-cutanées ou intraveineuses de sérum physiologique.

On s'est naturellement adressé pendant très longtemps, surtout en Amérique, au sérum antipneumococcique.

Devant les échecs de la sérothérapie polyvalente, on a cherché à différencier les diverses races de pneumocoques et à instituer une sérothérapie spécifique. On est parvenu à isoler une trentaine de souches différentes de pneumocoques et à préparer les sérums monovalents correspondants.

On a essayé d'utiliser toutes les voies d'administration pour se cantonner exclusivement dans la voie intrarachidienne, les voies intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée n'étant considérées que comme secondaires et à n'utiliser que dans l'intervalle des injections intrarachidiennes.

La sérothérapie n'a pas donné de résultats brillants malgré que les Américains l'aient employée pendant plus de vingt-cinq ans et certains auteurs ont même prétendu n'en avoir jamais obtenu de guérison. Hodes, Gimbel et Brunnet ont traité vingt-neuf cas de méningite cérébro-spinale à pneumocoques, de 1930 à 1936, sans un seul succès.

Boidin et Weissenbach se sont alors adressés à la vaccinothérapie, mais elle aussi n'a pas donné beaucoup de satisfaction.

L'évolution si rapide de la maladie a enlevé une grosse partie de l'intérêt que présente, dans toutes les infections graves, la réactivation des moyens de défense de l'organisme par la pratique de l'abcès de fixation. Certains auteurs n'ont considéré cette méthode que comme un moyen de pronostic.

La bactériothérapie n'étant pas un moyen de défense efficace contre la méningite cérébro-spinale à pneumocoques, on s'est tourné tout naturellement vers la chimiothérapie.

Flexner et Delamarre, dès 1918, ont employé l'oléate de soude.

Castellamare et Thomson se sont adressés au taurocholate de soude.

On a essayé le collargol, l'Electrargol, l'uroformine, les matières colorantes anti-infectieuses (violet de gentiane, bleu de méthylène), le tout sans succès.

Friedmann et Deicher en 1925, Reilly et Coste ont tenté des injections intrarachidiennes de dérivés de l'acridine (Trypoflavine, Gonacrine). C'est par ce traitement que le Docteur Abricossoff a obtenu, en 1935, un cas de guérison de méningite cérébro-spinale à pneumocoques, cependant que Mihalovici a écrit dans sa thèse de Paris, en 1937, que les cas de guérison de cette maladie devaient être considérés comme exceptionnels.

Citons enfin les travaux de Calvet, de Toulouse; quoiqu'on ait tenté d'appliquer, dans les pleurésies purulentes, l'idée qui les a inspirés, ces recherches n'ont guère quitté le domaine expérimental. Basées sur le phénomène de Neufeld, elles ont voulu utiliser le pouvoir lytique de la bile vis-à-vis du pneumocoque, mais on s'est heurté à la trop grande toxicité de celle-ci pour l'organisme.

Enfin, avec l'ère des sulfamides, leurs multiples succès dans les maladies infectieuses et en particulier dans les méningites cérébro-spinales à streptocoques puis à méningocoques, on a pu espérer obtenir des résultats dans la méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

Allen, Mayer et Williams, en Amérique, ont rapporté, dès 1937, trois cas de méningite cérébro-spinale à pneumocoques guéris par les sulfamides. Néal Jackson et Appelbaum ont cité un cas de guérison. Garfin, Gray et Adams Query ont associé sérum et sulfamides. Finland a enregistré six guérisons sur dix cas. Herwell et Mitchell en ont donné trois sur six. Whitby et Fleming ont montré l'action puissante de la sulfapyridine contre le pneumocoque.

En Angleterre, en 1938, Reid et Dyke ont publié un cas de guérison par le 693 M. B. (Dagénan). Roberston en a obtenu un autre ainsi que Cunningham.

En France, Tixier, Eck et A. Grossiard ont publié dans

le *Bulletin de la Société de Pédiatrie,* en 1938, et Brasseur (Thèse, Paris, 1938), un cas de guérison de méningite cérébro-spinale à pneumocoques par le 1162 F. (Septoplix) administré par voie buccale chez un enfant de dix ans; cependant que René Martin (Société de Pédiatrie, mars 1938) déplorait deux échecs avec le même produit.

C. Hubert, en 1938, a obtenu un succès et a préconisé la voie intrarachidienne comme complément indispensable de la médication *per os.*

Dereux, de Lille, a guéri un enfant de quatre ans.

En 1939, Moulonguet et Lemoine ont signalé un cas de guérison par uniquement la sulfamido-pyridine ou 693 M. B. (Dagénan) *per os* et intramusculaire.

Bolzinger a sauvé un malade par uniquement le Dagénan *per os.*

A. Hautant et S. Morhange ont associé sulfapyridine et sérum et obtenu un succès.

Damez et Rattier, de Lyon, on enregistré une guérison en associant Dagénan et injections intrarachidiennes de Soluseptazine.

May, Prunet, Delaunay et Genévrier ont publié une évolution mortelle de méningite cérébro-spinale à pneumocoques retardée par la sulfamidothérapie et ont conclu que « le traitement à l'heure actuelle est plus riche de promesses que de réalités ».

Mme Bertrand-Fontaine et J. Schneider ont insisté sur la fréquence des rechutes souvent mortelles. A ce sujet, Léon-I. Lévy (thèse, Paris, 1939) a signalé « l'effet indéniablement nocif de l'injection intrarachidienne du médicament » (solution de 693 M. B. à 10 p. 100) : paralysies, rétentions d'urines, escarres sacrées ont suivi immédiatement ces injections. Il se demande : « Si nous avions eu à notre disposition une solution non agressive pour les enveloppes nerveuses de la moelle, aurions-nous obtenu un meilleur résultat en arrivant dès le début à des concentrations supérieures ? »

Marquezy a rapporté deux échecs.

Célice et Soalhat ont signalé également un échec.

En 1940, Denoyelle, Cl. Launay, A. Germain et G. Gautron, M. Chiray avec H. Maschas et A. Rouault de la Vigne ont publié des guérisons.

En 1941, Richard a eu une guérison mais Nobécourt a déploré un échec.

En 1942, Caussade et Lecoanet ont présenté à la Société de Médecine de Nancy une série avec seulement deux échecs sur cinq cas traités par les sulfamides. Barbe, du Mans, Mondon, André et Blein, puis Loeper, Chassagne et Blanc ont enregistré eux aussi des succès.

En 1944, M. le Professeur Creyx, Léger et Vincendeau ont présenté à la Société anatomo-clinique de Bordeaux et du Sud-Ouest un cas de méningite cérébro-spinale à pneumocoques guéri avec une dose totale de 150 g. de Méthyldiazine.

Bref, avec les sulfamides, le nombre de publications de cas heureux laissant supposer que la guérison est très souvent considérée comme succès exceptionnel a été très important.

Incontestablement, cette thérapeutique a nettement amélioré le pronostic de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques, mais il n'en est pas moins resté très grave. Il était donc tout à fait naturel de s'adresser aux moyens les plus modernes en notre possession pour lutter contre cette terrible maladie. C'est ce qu'on a tenté dès l'application de la Pénicilline en thérapeutique. Il faut ajouter que l'emploi de ce médicament semble tout indiqué dans le traitement de cette affection, comme nous allons le voir après un vague aperçu des propriétés anti-infectieuses du produit.

Tout d'abord, le mode d'action antibactérienne de la Pénicilline est tout à fait différent de celui des sulfamides puisqu'une souche microbienne accoutumée aux sulfamides est sensible à la Pénicilline et inversement. Or, étant donné le large emploi des sulfamides au cours de ces dernières

années, bon nombre d'affections sont beaucoup moins sensibles à ce traitement que par le passé (il nous a été permis de le constater dans un camp de prisonniers et déportés en Allemagne, en particulier pour le gonocoque où nous avons personnellement trouvé 90 % de sulfamido-résistances).

Enfin, le pneumocoque arrive au troisième rang des germes les plus sensibles à l'action de la Pénicilline après le gonocoque et le méningocoque. *In vitro,* à des dilutions extrêmement élevées, elle empêche la croissance du pneumocoque.

L'activité antimicrobienne de la Pénicilline contraste avec sa faible toxicité pour les cellules animales. Il n'est, pour s'en rendre compte, qu'à observer la mobilité des leucocytes du liquide céphalo-rachidien après injection de ce produit dans le rachis. Medawar et Vilmer ont démontré que des échantillons impurs de Pénicilline sont environ deux cents fois moins toxiques que certains dérivés de l'acridine.

Son action n'est pas inhibée par le sérum, le sang et le pus, et est indépendante du nombre de germes. Elle est donc beaucoup plus puissante localement que celle des sulfamides.

Elle est bactériostatique, bactéricide et même lytique pour le pneumocoque qui a déjà une certaine tendance à l'autolyse. Hobby, Meyer et Chaffee ont montré que l'addition de Pénicilline à une culture de pneumocoques, de streptocoques ou de staphylocoques amène une diminution progressive et rapide du nombre de germes.

Il semble donc que la Pénicilline nous offre beaucoup de promesses dans la lutte contre la méningite cérébro-spinale à pneumocoques, maladie restée si redoutable malgré l'emploi des sulfamides jusqu'à une « limite difficile », comme le dit Babouot dans sa thèse de Paris, 1944.

Ce traitement est encore à l'heure actuelle trop nouveau pour nous permettre de consulter une riche littérature mentionnant les résultats obtenus par la pénicillinothérapie

appliquée à la méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

On trouve, chez les Américains qui ont employé de grandes quantités de Pénicilline avant nous, des publications ou cette thérapeutique semble avoir donné des résultats surprenants pour une maladie aussi grave.

Dawson et Hobby citent quatre cas ayant tous réagi d'une façon satisfaisante à la Pénicilline :

Les deux premiers ont bénéficié d'un traitement mixte : sulfamides-Pénicilline;

Le troisième cas avait été traité pendant douze jours par la Sulfadiazine sans amélioration importante. On a obtenu la guérison avec la Pénicilline;

Enfin, le quatrième, après l'emploi de la Pénicilline seule pendant quinze jours, s'est compliqué de mastoïdite mais a abouti, malgré tout, à la guérison.

D'après ces auteurs, 200.000 u. O. de Pénicilline par jour et par voie intrarachidienne suffisent. Ils ne voient pas l'utilité d'un traitement général.

Rosenberg et Arling signalent un cas de méningite à pneumocoques avec otite moyenne aiguë guéri avec trois injections intrarachidiennes de 10.000 u. O. de Pénicilline et 80.000 u. O. du même produit par voies intraveineuse et intramusculaire.

Keefer, Blake, Marshall et ses collaborateurs publient une série de vingt et un cas traités, de l'avis même de Keefer, souvent tardivement, à doses insuffisantes et pas assez longuement, par la Pénicilline. Ils enregistrent sept guérisons.

Cairns, Duthie, Lewin et Smith, sur seize cas, obtiennent douze guérisons, prétendent utile la voie ventriculaire et préconisent une dose ne dépassant pas 10.000 u. O. de Pénicilline par jour dans le rachis. Deux des quatre cas qui se sont terminés par la mort avaient été traités uniquement localement par voie intrarachidienne.

Waring et Smith ont traité douze malades dont huit nourrissons et n'ont eu qu'une mort chez un malade soumis *in extremis* au traitement. Ils ont toujours associé l'Adia-

zine à la Pénicilline intrarachidienne et intramusculaire.

En France, en 1944, R. Martin, B. Sureau, F. Nitti et J. Berrod, après un traitement de douze jours sans succès chez un nourrisson de quatre mois et demi, emploient le peu de Pénicilline qu'ils possèdent. Quarante-huit heures après la nouvelle thérapeutique, le liquide céphalo-rachi-rachidien est stérile. Ils arrêtent le traitement par manque de médicament : il y a reprise de la maladie. Ils font appel de nouveau à la Pénicilline mais doivent encore l'interrompre, toujours pour la même raison. Le bébé fait une nouvelle rechute et succombe enfin par cachexie. Ces auteurs font remarquer qu'ils n'ont employé que de la Pénicilline de fabrication française qui ne titrait alors que 30 à 40 u. O. au milligramme.

Dans un autre cas, ils obtiennent une guérison de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques en employant seulement la voie intrarachidienne, mais la malade succombe de complications pulmonaires dues, disent-ils, toujours au manque de Pénicilline qui les empêche d'instituer un traitement général.

Enfin, pour un troisième malade, ils obtiennent une guérison rapide avec trois injections intrarachidiennes de 10.000 u. O. chacune de Pénicilline.

Pour notre compte personnel, nous allons tenter d'étudier les modifications de la maladie du fait de la thérapeutique et de discuter les résultats qu'on en a obtenus dans le Centre régional de Pénicillinothérapie de Bordeaux depuis sa fondation jusqu'à ce jour.

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS DE LA MALADIE DU FAIT DE LA THÉRAPEUTIQUE. DISCUSSION DES RÉSULTATS OBTENUS.

Le traitement actuel de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques semble avoir profondément modifié et l'évolution et le pronostic de cette maladie.

Il est certain que si, sur six cas malheureux, nous en avons eu cinq qui ont abouti à la mort, en moins de quatre jours (allure rapide et implacable, décrite par Netter), l'évolution de la maladie soumise à la Pénicilline est nettement différente dans tous les autres cas.

Si cet enfant de deux ans et demi, de notre observation VII, est décédé quelques heures après son hospitalisation, on ne peut guère en tirer de conclusions thérapeutiques. Son état était réellement trop précaire au moment où il a été possible de lui administrer de la Pénicilline.

Si la méningite cérébro-spinale otogène à pneumocoques, de l'observation IX, a eu une issue fatale au deuxième jour de traitement, il faut tenir compte que le malade avait déjà eu précédemment deux atteintes avec coma et signes méningés et que le jour même de son hospitalisation, il a dû subir une seconde intervention chirurgicale sérieuse à la suite de laquelle il n'a jamais repris conscience.

De même pour le cas de notre observation X : si notre patient avait été soumis à l'action de la Pénicilline deux

jours plus tôt, alors qu'il ne faisait qu'entrer dans son coma, nous pouvons nous demander si l'évolution de la maladie et peut-être sa terminaison n'auraient pas été différentes.

Si la méningite cérébro-spinale post-traumatique à pneumocoques, de l'observation XIV, a abouti à la mort au troisième jour de son entrée dans le service, il faut noter qu'au deuxième jour de traitement pénicilliné, le malade semblait beaucoup mieux et que c'est une complication tout à fait imprévisible et indépendante de la thérapeutique, une dilatation aiguë de l'estomac, qui a emporté le malade le lendemain.

Si le jeune homme de vingt-quatre ans, de l'observation VIII, est mort au quatrième jour du traitement, il faut considérer qu'un cloisonnement probable de son canal rachidien a empêché d'atteindre tous les foyers infectieux d'une part et que, d'autre part, une atteinte pulmonaire a vraisemblablement hâté l'issue fatale.

Pour tous les autres cas, nous assistons à une évolution toute autre, souvent à rechutes de la maladie même au cours du traitement.

Cette modalité n'est pas décrite par les anciens auteurs.

Il est évident que si, comme le disait Netter, le malade était emporté en trois jours, il ne pouvait y avoir ni complication ni rechute. Comme le disait M. le Professeur Dupérié dans ses leçons cliniques de l'Hôpital Saint-André : « la mort survenait avant les complications ».

Ainsi, dans le cas malheureux de cette jeune fille de dix-huit ans, de notre observation XIII, ayant eu une fracture du crâne à quatre ans, atteinte d'épilepsie généralisée depuis l'âge de douze ans, trépanée à quinze ans, ayant fait quelques temps après un abcès dans la région trépanée, puis un kyste séreux, atteinte de hernie cérébrale, et enfin, de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques qui devait l'emporter, cette dernière maladie a évolué en vingt-deux jours de traitement pénicilliné. Il semble que chaque fois qu'on a pu porter le médicament en contact direct avec le

foyer infectieux, on ait enregistré une amélioration. Des blocages méningés successifs auraient chaque fois isolé un nouvel îlot qui, évoluant à l'abri de la thérapeutique, donnait une recrudescence à la maladie qui passait ainsi par des alternatives de mieux et d'aggravation jusqu'à l'issue fatale.

De même, dans notre observation XII, ce garçonnet de sept ans, comme le dit le Docteur Vincendeau, n'a été guéri « qu'après une longue évolution morbide émaillée de reprise de fièvre et de symptômes méningés, la maladie évoluant par poussées comme si un foyer infectieux profond continuait son évolution provoquant de temps à autre ces reprises ».

Enfin, dans notre observation II de cette fillette de trois ans, nous pouvons faire une remarque analogue.

Ces rechutes ont déjà été signalées au cours du traitement sulfamidé.

C'est ainsi que Babouot, dans sa thèse de Paris, 1944, cite, sur douze méningites cérébro-spinales à pneumocoques, quatre cas ayant évolué avec rechutes. Il est vrai que dans sa dernière observation, les recrudescences de la maladie semblent correspondre à l'arrêt d'administration d'Adiazine. A ce sujet, elle serait à rapprocher de celle publiée par Martin et Sureau traitant un nourrisson de quatre mois et demi par la Pénicilline d'une façon intermittente par manque de produit.

Dans notre observation III, cette jeune femme de trente-six ans, ayant fait une méningite cérébro-spinale à pneumocoques apparemment primitive et à début brusque, n'a été guérie qu'après des complications pneumococcémiques précoces jugulées elles-mêmes par la pénicillinothérapie. De même, dans notre observation V, cette fillette de six ans, à passé pulmonaire, n'a définitivement guéri qu'après une longue et dangereuse série d'accidents pulmonaires pour lesquels le pneumocoque était toujours en cause.

Ces cas nous montrent que le traitement général n'est

peut-être pas aussi inutile que le prétendent Dawson et Hobby.

Nous pouvons dire que tous les autres cas ont rapidement réagi à la thérapeutique et se sont vite acheminés vers la guérison sans rechute ni complication.

Nous n'avons pas enregistré de séquelles, immédiates tout au moins.

Si la Pénicilline modifie l'évolution de la maladie, elle transforme surtout son pronostic.

S'il ne nous est pas permis de se baser sur la proportion de 57 % de guérison que nous avons obtenue, la statistique étant basée sur un nombre trop restreint de cas, peut-être est-il plus intéressant de considérer quels facteurs entrent en jeu dans l'évolution et la terminaison de la maladie.

Nous avons cru bon de grouper dans le tableau ci-après (voir p. 66 et 67) les différentes circonstances et les facteurs desquels nous ont semblé dépendre l'évolution et la terminaison de la maladie.

A la lumière de ces données, quelles déductions pouvons-nous tirer ?

Si nous considérons la maladie suivant l'âge du sujet, il semble que la première enfance ait mieux réagi que l'âge adulte et que, dans l'ensemble, ce soit les adultes jeunes les plus touchés par la maladie. Nous ne pouvons parler des formes du nourrisson dont nous ne possédons aucune observation.

Peut-être les facteurs cliniques étiologiques sont-ils plus importants que la question d'âge en ce qui concerne la gravité de la maladie.

Si nous considérons les différentes formes cliniques étiologiques que nous possédons, nous avons :

Huit observations de méningite cérébro-spinale à pneumocoques apparemment primitives, avec deux décès;

Deux observations de la même maladie d'origine otogène, avec deux décès;

Quatre observations où l'affection est apparue après un traumatisme oculaire (observation XI) ou cranien (observations XII, XIII, XIV), avec deux décès.

Pour les huit premières, réputées des plus graves jusqu'à ce jour, nous avons à déplorer la fin malheureuse d'un enfant de deux ans et demi apporté mourant à l'Hôpital, et celle d'un jeune homme de vingt-quatre ans arrivé également dans le service dans un état bien précaire et dont nous ignorons tout du début de la maladie.

Nous ne possédons que deux observations, dont l'issue a été fatale dans les deux cas, de méningite cérébro-spinale à pneumocoques otogène. L'une chez un malade ayant présenté auparavant une otite avec mastoïdite et gros dégâts osseux;

L'autre, chez un homme de vingt-cinq ans auquel on a administré de la Pénicilline après deux jours de coma et chez lequel il existait un blocage méningé apparemment étanche au médicament. De plus, ce malade a fait des phénomènes méningo-encéphalitiques. M. le Professeur Portmann est d'avis que les insuccès de la sulfamidothérapie dans les méningites otogènes à pneumocoques relèvent de deux facteurs : la nature du germe et la coexistence d'une encéphalite ou d'une septicémie.

Enfin, il prétend que ce sont surtout les formes cliniques à évolution suraiguë et la généralisation septicémique qui caractérisent les insuccès de la sulfamidothérapie dans les méningites à pneumocoques et que « ces formes foudroyantes semblent être plus fréquentes avec le pneumocoque qu'avec le streptocoque ».

Les résultats que nous avons obtenus avec la Pénicilline semblent être en rapport avec ces considérations au sujet des sulfamides. N'ayant traité que deux cas, il ne nous est pas permis de généraliser.

Enfin, les deux décès dus à une méningite cérébro-spinale à pneumocoques post-traumatique sont survenus, le premier chez une jeune fille dont la maladie a évolué sur un état

OBSERVATIONS	AGE DU SUJET.	CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES	QUANTITÉ DE GERMES DANS LE L. C. R.	ALLURE CLINIQUE DU DÉBUT
I	67 ans.	Primitive.	Nombreux.	Progressif.
II	3 ans.	Primitive.	Peu.	Coryza.
III	36 ans.	Primitive.	Nombreux.	Température à 40° d'emblée.
IV	11 ans.	Primitive.	Peu.	Brusque.
V	6 ans.	Primitive.	Nombreux.	Brusque.
VI	56 ans.	Primitive.	Nombreux.	Coma.
VII	2 ans 1/2.	Inconnues.	Très nombreux.	Apporté mourant dans le service.
VIII	24 ans.	Inconnues.	Très nombreux.	Inconnu.
IX	30 ans.	Otogène.	Nombreux.	Coma.
X	25 ans.	Otogène.	Nombreux.	Coryza, otite bilatérale, coma.
XI	61 ans.	Post-traumatique.	Absence examen direct culture +.	Brusque, 3 jours après intervention chirurgicale.
XII	7 ans.	Post-traumatique.	Nombreux.	Brusque, 3 jours après traumatisme cranien.
XIII	18 ans.	Post-traumatique.	Très nombreux.	Etat de mal chez une épileptique.
XIV	45 ans.	Post-traumatique.	Nombreux.	Coma.

Evolution Durée du traitement	Thérapeutique	Terminaison
12 jours de traitement.	Pénicilline : 1.610.000 u. O. Intrarachidienne : 10.000 u. O. Intramusculaire : 1.600.000 u. O.	Guérison.
32 jours de traitement. 3 rechutes.	Pénicilline : 2.518.000 u. O. Intrarachidienne : 90.000 u. O. Intramusculaire : 2.428.000 u. O.	Guérison.
22 jours de traitement. complic. pneumococcémique.	Pénicilline : 4.165.000 u. O. Intrarachidienne : 185.000 u. O. Intraveineuse : 200.000 u. O. Intra-articulaire : 100.000 u. O. Intramusculaire : 3.680.000 u. O. Adiazine : 72 g. *per os.*	Guérison.
10 jours de traitement.	Pénicilline : 680.000 u. O. Intrarachidienne : 30.000 u. O. Intramusculaire : 650.000 u. O. Sumédine : 36 g. *per os.*	Guérison.
15 jours de traitement.	Pénicilline : 1.090.000 u. O. Intrarachidienne : 50.000 u. O. Intramusculaire : 1.040.000 u. O.	Guérison.
18 jours de traitement.	Pénicilline : 3.615.000 u. O. Intrarachidienne : 95.000 u. O. Intramusculaire : 3.520.000 u. O. Adiazine : 25 g.	Guérison.
Apporté mourant dans le service.	Pénicilline 5.000 u. O. intrarachidiennes.	Décès.
4 jours de traitement.	Pénicilline 20.000 u. O. intrarachidiennes.	Décès.
2 jours de traitement.	Pénicilline : 215.000 u. O. Intrarachidienne : 40.000 u. O. Intramusculaire : 175.000 u. O.	Décès.
1 jour de traitement.	Pénicilline : 28.000 u. O. Intraventriculaire : 20.000 u. O. Intramusculaire : 8.000 u. O.	Décès.
19 jours de traitement.	Pénicilline : 3.000.000 u. O. Intrarachidienne : 80.000 u. O. Intramusculaire : 2.920.000 u. O. Adiazine : 106 g. *per os.*	Guérison.
18 jours de traitement. Rechutes.	Pénicilline : 1.285.000 u. O. Intrarachidienne : 50.000 u. O. Intramusculaire : 1.235.000 u. O.	Guérison.
22 jours de traitement. Rechutes.	Pénicilline : 1.660.000 u. O. Intrarachidienne et intraventriculaire : 320.000 u. O. Intramusculaire : 1.340.000 u. O.	Décès.
3 jours de traitement. Dilatation aiguë de l'estomac.	Pénicilline : 185.000 u. O. Intrarachidienne : 30.000 u. O. Intramusculaire : 155.000 u. O. Soludagénan : 13 g.	Décès.

d'infection des centres nerveux bien antérieur et à peu près continu (le point de départ est un traumatisme ancien de quatorze ans avec épilepsie généralisée, abcès, kystes séreux, hernie cérébrale) ; le second était une forme apoplectique avec coma d'emblée.

Or, Grosbois, dans sa thèse (Montpellier, 1940) sur le traitement des méningites post-traumatiques par les composés sulfamidés, écrit que « les divers traitements utilisés jusqu'à ces dernières années ont abouti à un nombre plus grand d'échecs que de succès ».

Si, comme le prétendent de nombreux auteurs, l'évaluation de la gravité de la maladie ne semble pas étroitement liée au type de pneumocoque en cause, peut-être serait-il intéressant de considérer ce dernier, et surtout la sensibilité du germe en cause vis-à-vis de la Pénicilline, certaines souches pouvant mieux réagir que d'autres au médicament. Il ne nous a pas été possible d'étudier ces deux facteurs.

Bien que localement la Pénicilline agisse aussi bien quel que soit le nombre de germes, il semble que la quantité de ces derniers trouvés dans le liquide céphalo-rachidien soit une indication assez précieuse au point de vue pronostic.

Il est vrai qu'aux concentrations de ce médicament obtenues dans l'organisme à doses thérapeutiques, son action est surtout bactériostatique. Son principal rôle est de mettre les germes en état de moindre résistance et, de ce fait, de les rendre plus vulnérables aux facteurs naturels de défense. Or, l'abondance d'emblée de ces germes n'est-elle pas déjà peut-être une preuve de la faiblesse de cette auto-défense ?

Quoi qu'il en soit, nous notons que sur les six décès enregistrés, trois (observations VII, VIII, XIII) sont survenus chez des malades dont le liquide céphalo-rachidien donnait, sous le microscope, un champ où les pneumocoques fourmillaient ; et les trois autres (observations IX, X, XIV) offraient également de nombreux germes à l'examen direct du liquide obtenu par ponction lombaire. Enfin, nous

ajouterons que ces trois dernières maladies avaient débuté brutalement par un coma d'emblée.

Il faut en effet tenir compte que, sur ces six cas malheureux, il en est deux dont nous ne possédons aucun renseignement sur le début de la maladie. L'un a été amené mourant dans le service (observation VII), l'autre (observation VIII) est arrivé avec des troubles psychiques importants constitués par des hallucinations et une excitation telle qu'on a dû le fixer au lit.

Le troisième cas mortel (observation XIII) a eu un début rapide après un état de mal épileptique, chez un sujet déjà bien débilité.

Enfin, les trois derniers ont débuté par un coma d'emblée et ont évolué vers la mort en deux jours de traitement pour l'un (observation IX), un jour pour le suivant (observation X) et trois jours pour le dernier (observation XIV). Deux étaient otogènes (observations IX, X), l'autre post-traumatique (observation XIV). Ils correspondent bien à ces formes suraiguës dites apoplectiques à coma d'emblée.

Peut-on tirer des conclusions sur le mode d'administration de la Pénicilline ? Doit-on l'employer seule ou, au contraire, associée aux sulfamides ?

La Pénicilline a toujours été donnée de la même façon en cherchant le plus possible à l'amener aussi rapidement que faire se pouvait en contact direct avec le foyer infectieux : traitement local auquel on a adjoint un traitement général d'entretien.

Employée seule, elle nous a donné de très beaux résultats et nous pouvons considérer que, pratiquement, pour neuf des quatorze cas, il n'y a qu'elle qui soit entrée en jeu, dans le service, pour combattre la maladie. Elle a donné quatre guérisons. Les cinq échecs étaient des cas excessivement graves, voire même désespérés, évoluant sur un terrain déjà bien débilité et la thérapeutique pénicillinée fut bien tardive.

Observation VII : enfant de deux ans et demi, moribond au moment de l'administration de la première dose de Pénicilline.

Observation VIII : jeune homme de vingt-quatre ans, dont on ignore tout du début de la maladie, amené délirant avec de très nombreux germes dans son liquide céphalo-rachidien et peut-être soumis un peu tardivement au traitement pénicilliné.

Observation IX : méningite cérébro-spinale otogène à pneumocoques brutale, coma d'emblée, le sujet ayant déjà supporté deux interventions sérieuses avant d'être soumis bien tardivement à la Pénicilline.

Observation X : méningite cérébro-spinale otogène à pneumocoques, dont le départ est analogue à celui de la précédente, phénomènes méningo-encéphalitiques, enfin blocage du canal rachidien et thérapeutique pénicillinée encore beaucoup trop loin du début du coma.

Observation XIII : maladie survenue chez une épileptique affaiblie déjà par de nombreuses atteintes infectieuses de ses centres nerveux.

Ajoutons que bon nombre de ces malades avaient d'abord été soumis à un traitement sulfamidé sans résultat, avant qu'on s'adresse, pour les soigner, à un médicament encore rare en France, où il n'avait pas fait ses preuves.

Pour cinq malades, on a associé sulfamides et Pénicilline.

L'un est mort (observation XIV) d'une dilatation aiguë de l'estomac au moment où la guérison de sa méningite cérébro-spinale à pneumocoques semblait s'amorcer après trois jours de traitement au cours desquels il a reçu 185.000 u. O. de Pénicilline dont 30.000 u. O. intrarachidiennes et 13 g. de Soludagénan.

Les quatre autres, pour lesquels on a associé l'Adiazine (observations III, VI, XI) ou la Sumédine (observation IV) à la Pénicilline, sont sortis guéris du service.

De ces données, jointes aux autres cas publiés, quel

enseignement pouvons-nous tirer au sujet du traitement actuel de cette maladie ?

Après un résumé descriptif des médicaments employés, nous essaierons, avant de conclure, de fixer la conduite à tenir en présence d'un cas de méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

CHAPITRE V

CONDUITE A TENIR EN PRÉSENCE D'UNE MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A PNEUMOCOQUES

En présence d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques, nous avons à notre disposition tout l'arsenal thérapeutique que nous avons énuméré au chapitre III.

A l'heure actuelle, nous pouvons considérer que certaines des plus anciennes méthodes ne sont pas à dédaigner comme traitement « adjuvant » joint à une thérapeutique moderne « de base » constituée par le traitement mixte Pénicilline-sulfamides ou par la Pénicilline seule.

Traitement adjuvant.

On tentera de relever la diurèse du malade et de lutter contre l'acidose par l'administration de boissons abondantes, alcalines et sucrées.

Si le malade boit difficilement ou vomit beaucoup, on prescrira du sérum glucosé.

La fonction rénale sera surveillée par des recherches répétées de l'albumine urinaire surtout si on fait appel au traitement mixte.

Dans ce cas, on suivra la quantité de sulfamides éliminées dans les urines par rapport aux doses ingérées (jusqu'à 90 p. 100). La concentration de ce produit dans l'orga-

nisme ne doit pas être trop élevée. Elle ne doit pas dépasser 16 à 18 milligrammes pour cent dans le sérum sanguin. La numération globulaire sera surveillée de très près : on aura recours aux transfusions si l'anémie descend au-dessous de 2.500.000 globules rouges.

On surveillera le bon fonctionnement de l'intestin.

On combattra la paresse de celui-ci par des lavements simples ou, au besoin, de l'huile de paraffine. Les sulfates de soude ou de magnésie favorisant l'apparition de sulfhémoglobinémie seront proscrits au même titre que, dans un autre ordre d'idées, l'urotropine, la quinine et l'adrénaline si on emploie les sulfamides.

Si besoin est, on soutiendra un cœur défaillant par l'administration du toni-cardiaque approprié.

Enfin, assez rapidement, on alimentera le malade par du lait puis par un régime lacto-fructo-végétarien.

Naturellement, le traitement chirurgical, dans les cas de méningites cérébro-spinales à pneumocoques otogènes ou post-traumatiques, conservera toute sa valeur.

Nous remarquerons cependant qu'autant que possible, on interviendra sur un organisme où la virulence du germe sera très atténuée par quelques injections préalables de Pénicilline. Enfin, on profitera de l'intervention pour porter le médicament au contact du foyer infecté et on continuera le traitement local par l'intermédiaire d'un drain laissé à demeure.

Traitement mixte : Pénicilline-sulfamides.

Si les sulfamides n'ont pas donné dans la lutte contre le pneumocoque localisé aux méninges les mêmes résultats surprenants que contre le méningocoque ou même le streptocoque, elles ont, malgré tout, fait leurs preuves et rendu de grands services dans le traitement de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

Or, leur emploi n'est pas contre-indiqué dans la pénicilli-

nothérapie; au contraire, il semble que l'association des deux médicaments renforce leur activité antibactérienne respective.

Les sulfamides agissent sur les germes grâce en partie à un complexe acide p. amino-benzoïque et le sulfamide. Or, cet acide p. amino-benzoïque non seulement ne nuit pas à l'activité antibactérienne de la Pénicilline, mais l'exalte.

Il semble que ces deux produits agissent sur des fonctions microbiennes différentes.

Enfin, il n'existe pas de résistance acquise croisée entre les deux thérapeutiques pour une souche microbienne donnée.

Il est donc tout à fait naturel de mettre en ligne ces deux puissants moyens en notre possession pour lutter contre un fléau aussi grave que la méningite cérébro-spinale à pneumocoques et on les associera chaque fois qu'il n'existera pas de contre-indication majeure d'ordre rénal, hépatique ou hématopoïétique à l'administration des sulfamides.

La médication sulfamidée sera surtout générale.

C'est *per os* que l'absorption de ce produit se fait le plus rapidement et le mieux.

On fera appel de préférence aux diazines : sulfadiazine (Adiazine) ou Métyldiazine moins toxiques et très actives aux doses élevées qu'on peut atteindre.

On les donnera par voie buccale, à doses fractionnées, à raison de 10 à 15 g. par jour, chez l'adulte. Chez l'enfant, on prescrira 0,30 g. à 0,40 g. par kilo, au-dessous de 10 kilogrammes; et de 0,15 g. à 0,30 g. par kilo, entre 10 et 30 kilogrammes. Chez le grand enfant, on donnera une quantité à peine moindre que celle administrée à l'adulte.

Il faut en effet tenir compte que le nourrisson et l'enfant possèdent des émonctoires actifs et supportent mieux les sulfamides que l'adulte et, surtout, que le vieillard.

Si pour une raison quelconque (coma, vomissements) on ne peut employer la voie digestive, on aura recours, dans les cas graves, à la voie intramusculaire en s'adressant au

Soludagénan, par exemple, ou, si nécessaire, à la voie intrarachidienne, en employant le 1162 F. en solution à 0,85 p. 100.

Par voie parentérale, ces solutions pourront être injectées en même temps que la Pénicilline, à condition de les employer à une température peu élevée qui ne soit pas nocive pour cette dernière.

Enfin, ce traitement sulfamidé d'attaque sera suivi d'un traitement d'entretien, à doses progressivement décroissantes à mesure que l'état du malade s'améliore, et prolongé assez longtemps, même après la fin de la pénicillinothérapie, en tenant compte des rechutes toujours possibles.

Traitement exclusivement pénicilliné.

Si, pour une raison quelconque, les sulfamides sont nettement contre-indiquées chez notre malade, on aura uniquement recours à la Pénicilline comme traitement de base de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques. Cette dernière, seule, donne en effet souvent des résultats surprenants et tout à fait « spectaculaires », comme le dit le Docteur Vincendeau, dans sa thèse de Bordeaux, 1945.

On se basera sur les caractéristiques propres de ce médicament pour l'employer avec le maximum d'efficacité.

Elaborée par le *Pénicillium notatum* et extraite des milieux de culture où ce micro-organisme s'est développé, la Pénicilline titre pure 1.650 u. O. au milligramme (1).

On emploie en thérapeutique ses sels de calcium et surtout de sodium qui, quoique plus hygroscopiques que les premiers, sont mieux tolérés par les tissus de l'organisme.

Extrêmement labile, elle doit être conservée à l'abri de

(1) Unité Oxford (u. O.) : quantité minima de Pénicilline qui, diluée dans 50 cm³ de bouillon, entrave totalement la croissance d'une souche donnée de staphylocoque doré. Depuis la conférence de Londres, de novembre 1944, on a établi un étalon constitué par une Pénicilline parfaitement étudiée et dont le *British Medical Council* distribue des échantillons dans les différents laboratoires chargés du titrage de la Pénicilline.

l'humidité, de la lumière et de la chaleur, en glacière, à la température de la glace fondante. Elle garde ainsi sa valeur thérapeutique pendant environ un an.

Elle est facilement soluble dans un solvant froid; l'eau distillée, le sérum physiologique, une solution anesthésique ou sulfamidée n'altèrent pas ses propriétés thérapeutiques.

Détruite rapidement par l'acidité stomacale et neutralisée par certains microbes (bacilles du côlon), elle doit être administrée par voie parentérale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse (irritante à la longue pour l'endothélium vasculaire, elle peut déterminer un réaction phlébitique au point d'injection si on n'a pas soin de changer assez souvent l'aiguille de place), intrapéritonéale, intrarachidienne.

Les coques fibreuses d'abcès, les os, tissus mal vascularisés, sont mal imprégnés par sa grosse molécule qui gêne sa diffusion dans l'organisme et l'empêche de filtrer à travers la barrière méningée. Introduite dans le liquide céphalo-rachidien, elle est bien tolérée et diffuse peu. On doit donc la porter au foyer même de l'infection et, dans le cas de méningite cérébro-spinale, l'employer par voie intrarachidienne non seulement par ponction lombaire, mais aussi dorsale, sous-occipitale, voire même par voie intraventriculaire, s'il existe des blocages.

L'intensité bactériostatique des liquides de l'organisme est d'autant plus grande que leur concentration en Pénicilline est plus élevée. La résistance microbienne à ce médicament peut être naturelle, mais aussi « acquise ». Il faut donc recourir à une dose suffisante d'emblée, d'autant plus importante que le syndrome est plus grave, surtout si on tient compte de sa non toxicité sur le foie, les organes hématopoïétiques et les reins.

Sa rapidité d'élimination par les urines, où on la retrouve presque immédiatement après l'injection intraveineuse ou intramusculaire, nous obligera à faire des traitements continus ou peu espacés pour conserver une concentration

suffisante en médicament dans l'organisme, d'autant plus que les tissus tolèrent très bien les injections répétées de Pénicilline.

En présence d'une méningite cérébro-spinale à pneumocoques, que le traitement de base soit mixte ou uniquement pénicilliné, la règle de conduite tant pour la posologie que pour le mode d'administration sera la même.

On instituera le plus tôt possible un traitement local auquel on adjoindra un traitement général.

Le traitement local, le plus important, amènera le produit au contact le plus direct possible du foyer d'infection en franchissant la barrière méningée.

On ne se contentera pas de la voie lombaire si on soupçonne un blocage susceptible de gêner la diffusion du médicament. On n'hésitera pas à employer les voies dorsale, sous-occipitale ou ventriculaire si on l'estime nécessaire.

Après ponction permettant de retirer une quantité de liquide céphalo-rachidien utile pour les examens de laboratoire et correspondant au volume de la solution à injecter, soit 20 cm^3 environ, on introduira lentement dans le canal rachidien une dose de 5 à 10.000 u. O. (jusqu'à 20.000) de Pénicilline, soit quotidiennement, soit deux fois par jour, suivant le gravité clinique du cas traité.

On dissoudra aseptiquement la poudre, sortie depuis peu de la glacière, dans un liquide froid, à raison de 1.000 u. O. par cm^3 de sérum physiologique, de Néo-coccyl ou de solution de 1162 F. à 0,85 p. 100 si on veut associer les deux médicaments.

On aspirera dans une seringue froide et injectera lentement par le trocart.

On tiendra compte pour la durée du traitement local de l'évolution clinique de la maladie et surtout de l'état du liquide céphalo-rachidien : dosage du sucre, nombre d'éléments cellulaires, présence ou non de germes.

On persévèrera jusqu'à ce qu'on ait obtenu un liquide céphalo-rachidien amicrobien, une chute de la température

et un état général satisfaisant en ne perdant pas de vue la rechute, toujours possible, de la maladie.

Le traitement général, s'il est de moindre importance, n'en est pas moins utile à notre avis, non pas qu'il intervienne beaucoup localement à cause de la barrière méningée, mais parce qu'il est utile, ne serait-ce qu'à titre préventif, dans la lutte contre les complications toujours possibles.

A quel mode d'administration nous adresserons-nous ?

La voie sous-cutanée en injections continues (goutte à goutte) ou discontinues provoque souvent des douleurs au point d'injection.

La voie intraveineuse en injections discontinues obligerait à une ponction veineuse toutes les deux ou trois heures pendant parfois plusieurs semaines. En goutte à goutte, si on considère que les risques de thrombophlébite sont surtout imputables aux impuretés de la Pénicilline, cette méthode, recommandée par Herrel, est économique et donne une concentration sanguine en Pénicilline rapidement élevée et constante (on dissout 80 à 180.000 u. O. de Pénicilline dans 3 litres d'eau physiologique dont on ne verse que 100 à 200 cm^3 dans l'appareil à la fois, le reste étant tenu à l'abri de la chaleur ambiante).

Enfin, la voie intramusculaire en injections continues (analogues au goutte à goutte sous-cutané mais moins douloureuses) ou discontinues : 10 à 25.000 u. O. de Pénicilline dissoutes dans 2 à 3 cm^3 de sérum physiologique froid, toutes les trois heures.

Cette dernière pratique employée par l'école d'Oxford, si elle a l'inconvénient sur les méthodes continues de faire supporter au patient une injection toutes les trois heures, permet de le laisser en paix dans l'intervalle et complètement libre de ses mouvements. Elle peut s'appliquer à tous les malades : enfants, indociles, agités, à ceux pour lesquels la voie veineuse est difficile, surtout après un grand nombre d'interventions. Bien tolérée, si la Pénicilline est

pure, facile à pratiquer, elle atteint moins rapidement mais maintient pendant plus longtemps que la voie intraveineuse la concentration utile de Pénicilline dans le sang.

Dans la grande majorité des cas, nous ferons donc de 80 à 200.000 u. O. de Pénicilline par jour en huit injections intramusculaires de 10 à 25.000 u. O. chacune et à la fréquence d'une toutes les trois heures.

En cas de complications pneumococcémiques, on aura recours au goutte à goutte intraveineux donnant une diffusion plus rapide du médicament dans l'organisme.

Enfin, pour la posologie du traitement général, suivant l'âge du sujet et la gravité de la maladie, nous ferons les mêmes remarques que pour l'administration locale. On n'abandonnera la thérapeutique intramusculaire que plusieurs jours après la fin des injections de Pénicilline par voie intrarachidienne, en se basant sur la clinique : disparition des signes méningés, température stabilisée aux environs de la normale, bon état général du malade et examen de laboratoire du liquide céphalo-rachidien satisfaisant. Encore une fois, on aura toujours présent à l'esprit, au moment de cesser tout traitement, la notion de rechute de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

CONCLUSIONS

Sans prétendre être complet, nous conclurons de notre modeste exposé que :

1° La Pénicilline, si elle est encore peu maniable, si elle est d'une conservation et d'un emploi délicats limitant son utilisation à peu près exclusivement en milieu hospitalier, n'en possède pas moins de grandes qualités : active dans la lutte contre une maladie qui semblait à la limite thérapeutique des sulfamides, elle semble parfaitement inoffensive pour l'organisme.

2° Elle est loin d'exclure l'emploi précieux des sulfamides qui ne semblent d'ailleurs pas encore avoir donné tout ce qu'on peut prétendre d'elles puisqu'on en découvre encore de plus actives et de moins toxiques.

3° Les deux thérapeutiques semblent se compléter et renforcer mutuellement leur action antibactérienne.

4° La Pénicilline laisse toute sa valeur au traitement étiologique chirurgical. Elle le prépare et le complète utilement.

5° La posologie du traitement pénicilliné, encore mal réglée — mais non limitée, comme celle des sulfamides, par la toxicité pour le foie, les reins, les organes hématopoïétiques et (par voie intrarachidienne) pour les méninges — varie avec l'intensité de l'infection. Les doses de 10 à 20.000 u. O. par voie rachidienne et d'une injection de 10 à 25.000 u. O. toutes les trois heures, dans le muscle, doivent être maintenues tant que la clinique en montre la nécessité

pour être progressivement diminuées à mesure que l'amélioration se fait sentir.

6° La durée du traitement est fonction de la clinique mais doit être suffisante et suffisamment prolongée pour parer aux rechutes, toujours possibles, de la maladie. L'organisme ne semble pas souffrir d'une longue administration du médicament.

7° Les médications pénicillinée et sulfamidée semblent agir surtout en paralysant en quelque sorte les germes. Il reste à l'organisme le soin de se débarrasser de ses ennemis par ses moyens d'auto-défense.

En conséquence, pour évaluer la gravité probable du pronostic et, par suite, fixer la thérapeutique, il faut, non seulement tenir compte de la virulence du germe en cause, mais aussi de la notion de terrain et de résistance individuelle du sujet dans la lutte contre la maladie.

8° Le traitement des méningites cérébro-spinales à pneumocoques est d'autant plus efficace qu'il est précoce, qu'on a administré d'emblée des doses suffisantes et, pour la Pénicilline, localement.

9° Les méningites cérébro-spinales à pneumocoques restent toujours des maladies redoutables.

10° Les formes suraiguës semblent à la limite d'efficacité des traitements les plus modernes.

11° Nous signalons particulièrement la fréquence des rechutes et leur évolution par poussées successives.

12° Le pronostic de cette affection semble cependant s'être très nettement amélioré depuis l'emploi de la Pénicilline en thérapeutique, puisque nous obtenons huit guérisons sur les quatorze cas traités dans le Centre régional de Pénicillinothérapie du Service de Clinique médicale de M. le Professeur Dupérié, à l'Hôpital Saint-André, à Bordeaux, depuis la création de ce Centre, soit 57 % de succès. Ajoutons que beaucoup de ces méningites cérébro-spinales à pneumocoques ont été traitées beaucoup trop tardivement par la Pénicilline. On avait naturellement mis en jeu

d'autres thérapeutiques avant de soumettre les patients à un médicament encore tout nouveau et qui n'avait pas fait ses preuves en France.

Enfin, nombreux étaient les cas désespérés pour lesquels on n'avait plus qu'à chercher un résultat pour le moins... surprenant de cette dernière née de la thérapeutique : la Pénicilline.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 2 Mai 1946.

Le Recteur.
Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
VIZIOZ.

BIBLIOGRAPHIE

ALBAHARY. — La Pénicillothérapie. Etat actuel de la question. *Paris médical*, n° 16, 10 novembre 1944, p. 165.

BABOUOT. — Contribution à l'étude du traitement et des résultats obtenus par les sulfamides dans les méningites à pneumocoques. Thèse, Paris, 1944.

BHAGEERUTHY (Roopnarain). — Formes curables de la méningite à pneumocoques. Thèse, Paris, 1930.

BALDENWECK (L.) et BECKER (D.). — Méningite à pneumocoques d'origine otitique, guérie par le Dagénan. *Revue O. R. L.*, n° 3, 1942, p. 123.

BERROD. — La Pénicilline. Ses indications. Ses résultats en thérapeutique. Thèse, Paris, 1945.

BERTIN HURIEZ et BIZERTE. — La gamme des sulfamides. *Presse médicale*, 17 avril 1943.

BERTRAND-FONTAINE (M^me^) et SCHNEIDER. — Un cas de méningite à pneumocoques traité par le 693. Mort après sept semaines d'évolution. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. Paris*, n° 20, séance du 9 juin 1939.

CANUYT (Strasbourg). — Méningite aiguë puriforme septique à pneumocoques d'origine otogène chez une ancienne traumatisée du crâne et trépanée. Traitement par l'intervention chirurgicale et la sulfamidopyridine 693. Guérison. *Ann. O. R. L.*, juillet 1939, p. 622-664.

CHIRAY (M.), MASCHAS (H.) et ROUAULT DE LA VIGNE (A.). — Deux cas de méningite à pneumocoques graves, guéris par la sulfamidothérapie en dehors de la voie rachidienne. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 291-295.

CHISZYN. — Méningites traumatiques. Traitement par les sulfamides. Thèse, Paris, 1942.

CLAVEL. — Un cas de méningite à pneumocoques à la suite d'une énucléation. Guérison par la Pénicilline. *Soc. ophtalmologie du Sud-Ouest*, séance du 5 mars 1946, à Bordeaux.

COTTET et BAIL (P.). — Les enseignements de la statistique en sulfamidothérapie. *Gazette méd. de France*, n° 2, juillet 1943, p. 50.

Creyx, Léger et Vincendeau. — Méningite à pneumocoques guérie par la Méthyldiazine. *Soc. anatomo-clinique de Bordeaux et du Sud-Ouest*, séance du 26 juin 1944.

Cruchet et Léger. — Traitement des méningites aiguës par les sulfamides. *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 25 mars 1939.

Cutts, Gregory et West. — Méningite pneumococcique traitée avec succès par la sulfapyridine. *The J. A. M. A.*, n° 112; n° 15, 15 avril 1939. *In Presse médicale*, n° 51, 20 juin 1939, p. 1457.

Damez et Rattier. — Un cas de méningite à pneumocoques, chez un enfant de sept mois, guéri par le traitement sulfamidé. *Presse médicale*, 10 mai 1939, p. 713.

Debar (D.). — Contribution à l'étude de la sulfamidothérapie des méningites purulentes. Thèse, Montpellier, 1943.

De Gennes et Cournot. — La Pénicilline. *Presse médicale*, n° 10, 10 mars 1945, p. 119.

Denoyelle. — Méningite aiguë primitive à pneumocoques. Guérison rapide par les sulfamides. *Paris médical*, 1940, t. I, p. 225.

Du Buit. — Traitement des méningites aiguës par le bactériophage. Etude clinique et expérimentale. Thèse, Paris, 1936.

Dumas (M.). — Du traitement moderne des méningites aiguës (sulfamidothérapie). Thèse, Paris, 1939-1940.

Dupérié, Rumeau et Dulong. — Sur un cas de pneumococcémie. *Soc. de Méd. et Chir. de Bordeaux*, séance de février 1946.

Gaston. — Le traitement des méningites otogènes. Thèse, Paris, 1936.

Germain (A.) et Gautron (G.). — Méningite à pneumocoques guérie par le para-amino-phényl-sulfamide. *Paris médical*, 16-23 mars 1940, p. 127-131.

Germain (A.), Gautron (G.) et Morand (P.). — Un cas de blocage de la sulfamide au cours du traitement d'une méningite à pneumocoques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. Hôp. de Paris*, 5 avril 1940.

Germenot. — Contribution à l'étude de la virulence du pneumocoque dans les méningites sans réaction leucocytaire. Thèse, Paris, 1935.

Grosbois. — A propos du traitement des méningites traumatiques par les composés sulfamidés. Thèse, Montpellier, 1940.

Hubert (C.). — Traitement des méningites post-otitiques à streptocoques et à *Pneumococcus mucosus* par le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F.). *Presse médicale*, 14 mai 1938, p. 771-774.

Hubert (J.), Lièvre (J.) et Payet (M.). — Septicémie à pneumocoques avec endocardite probable et méningite. Action partielle de la sulfamidothérapie. Evolution mortelle. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 20 février 1939, p. 181.

HURIEZ et PARIS. — Le traitement de la méningite à pneumocoques par les sulfamides. *Gazette des Hôpitaux*, 1er février 1941, t. 9-10, p. 85.

JANOT. — Substances antimicrobiennes d'origine fongique. *Soc. de chimie-biologie*, 15 février 1944.

LAROUX. — La Pénicilline. *La Gazette médicale de France*, n° 3, février 1945, p. 43.

LE BRAS. — Méningite à pneumocoques et sulfamides. Thèse, Montpellier, 1940.

LEISER, dit SIEDLISKER. — Les sulfamides dans le traitement des méningites purulentes. Thèse, Paris, 1939.

LEMIERRE. — Méningites à pneumocoques curables. Masson, 1935.

LEVADITI. — Mode d'action des sulfamides. *Presse médicale*, 24 juillet 1943.

LEVADITI. — La mycothérapie des infections microbiennes. *Presse médicale*, n° 9, 6 mai 1944, p. 129.

LEVADITI. — La thérapeutique des infections microbiennes et spirillaires par la Pénicilline. *Presse médicale*, n° 17, 18 novembre 1944, p. 269.

LEVADITI. — La Pénicilline dans la pratique britannique. *Gazette des Hôpitaux*, n° 7, 1er avril 1945, p. 104.

LÉVY (L.-I.). — Contribution à l'étude du traitement des méningites à pneumocoques par les sulfamides. Thèse, Paris, 1939.

LOEPER, CHASSAGNE et BLANC. — Méningite cérébro-spinale pneumococcique à rechutes traitée par de hautes doses de sulfamides. Anurie transitoire. Guérison complète. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 10 juillet 1942, p. 327.

MARGUET. — Contribution à l'étude du traitement de la méningite. Méningites otogènes, à pneumocoques, chez l'adulte. Thèse, Paris, 1939.

MARTIN (R.), GAUTHIER, NOUAILLE et Mlle HAMOND. — Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamides par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes. *Presse médicale*, 1940, p. 101-103.

MARTIN et SUREAU. — La Pénicilline et ses applications thérapeutiques. *Paris médical*, 10 juin 1944, p. 115.

MARTIN (R.), SUREAU (B), NITTI (F.) et BERROD (J.). — La Pénicilline et ses applications cliniques. Flamarion, 1945.

MAY, PRUNET, DELAUNAY et GENÉVRIER. — Méningite à pneumocoques avec évolution mortelle retardée après le traitement sulfamidé. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 5 avril 1940, p. 159.

MIHALOVICI (A.). — Contribution à l'étude des méningites à pneumocoques. Thèse, Paris, 1937.

NITTI (F.). — Un nouveau traitement des infections microbiennes par un produit élaboré par des moisissures : la Pénicilline. *Progrès médical*, 10 janvier 1944, p. 10.

Nitti (F.), Fossaert et Faguet. — Recherche sur l'activité antistaphylococcique et le mode d'action de la Pénicilline. *Annales de l'Institut Pasteur,* n° 3, t. 4, mars-avril 1944, p. 80

Nobécourt. — Otomastoïdite aiguë. Méningite sérieuse, aseptique puis purulente à pneumocoques. *Presse médicale,* octobre 1941, p. 1071.

Pitollet (C.). Contribution à l'étude du traitement des méningites à pneumocoques. Thèse, Paris, 1939.

Portmann (G.). — A propos de la thérapeutique sulfamidée dans les méningites d'origine otitique. *Rev. O. R. L.,* n° 3, 1942, p. 97.

Poujade (G.-M.-P.). — Aperçu sur le traitement actuel des méningites otogènes par les sulfamides. Thèse, Paris, 1941.

Revol et Picard. — A propos d'un cas très grave de méningite à pneumocoques, guérie par les sulfamides. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon,* 4 novembre 1941.

Sax (R.-L.-E.). — Contribution à l'étude du traitement des méningites aiguës purulentes par les sulfamides. Thèse, Paris, 1939.

Thiers, Hugonnier et Marion. — Méningite pneumococcique au cours d'une néphrite hypertensive avec rétinite, traitée et guérie par le 2090 R. P. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon,* 4 novembre 1941.

Traut. — Importance de la ponction sous-occipitale dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. Thèse, Paris, 1934.

Turpin et Chassagne. — La Pénicilline, pharmacologie et thérapeutique. Doin et C^ie^, Paris, 1945.

Verger. — Méningites à pneumocoques. Traitement par les sulfamides. Thèse, Paris, 1942.

Vincendeau. — Thérapeutique par la Pénicilline. Thèse, Bordeaux, 1945.

Widal (R.) et Tessier. — Traité de médecine, t. 20. Masson, 1935.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174